UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG DES BETA-REZEPTORENBLOCKERS PINDOLOL AUF HÄMODYNAMIK UND PLASMARENINAKTIVITÄT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von: Gerhard Laudage

aus Peckelsheim (NRW)

Bonn 1980

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG DES BETA-REZEPTORENBLOCKERS PINDOLOL AUF HÄMODYNAMIK UND PLASMARENINAKTIVITÄT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von: Gerhard Laudage
aus Peckelsheim (NRW)

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Dengler
2. Gutachter: Professor Dr. med. Schwabe

Tag der mündlichen Prüfung: 29.8.1980

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. H.J. Dengler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Copy Center 2000, Erlangen

Herrn Privatdozent Dr. H.v.Lilienfeld-Toal und Herrn Professor Dr. G.Bodem danke ich besonders für ihre Ratschläge und ihre Unterstützung, die sie mir während der Fertigstellung der Arbeit zuteilwerden ließen.

In Dankbarkeit
meinen lieben Eltern und Geschwistern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0045

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Literatur	7
II. Einleitung	14
III. Methoden	20
1. Anordnung des Versuches	20
1.1 Probanden	20
1.2 Versuchsablauf	20
1.2.1 erster Versuchsabschnitt	20
1.2.2 zweiter Versuchsabschnitt	21
1.2.3 dritter Versuchsabschnitt	21
1.3 Zeitpunkte der Blutentnahmen	21
1.3.1 für Pindolol	21
1.3.2 für die Plasmareninaktivität	24
2. Bestimmung der Plasmareninaktivität	25
2.1 Kurze Darstellung des Prinzips der radioimmunologischen Bestimmung von Proteohormonen im Plasma.	25
2.2 Vorgehen bei der radioimmunologischen Bestimmung der Plasmareninaktivität.	26
2.2.1 Präparation der Ansätze für die kompetitive Reaktion.	26
2.2.2 Präparation der Ansätze für die Messung im Szintillationszähler.	30
2.2.3 Messen der Radioaktivität und Berechnung der Plasmareninaktivität aus den Meßergebnissen.	30
2.3 Berechnungsbeispiel und Darstellung einer typischen Eichkurve.	33
2.4 Kontrolle des Assays	36
3. Bestimmung des Pindolols im Blutplasma.	36

Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung)

	Seite
IV. Ergebnisse	37
1. Plasmareninaktivitäten	37
2. Pindololplasmaspiegel	38
3. Systolischer Blutdruck	38
4. Diastolischer Blutdruck	38
5. Arterieller Mitteldruck	39
6. Herzfrequenzen	39
V. Diskussion	53
1. Beschreibung und Wertung der Ergebnisse	53
2. Vergleich mit anderen Autoren.	54
3. Interpretation der Befunde.	59
VI. Zusammenfassung	61
VII. Lebenslauf	62

I. Literatur

1. AMERY, A., BILLIET, L. FAGARD, R.: Beta-receptors and renin release. New Engl.J.Med.290:284 (1974)

2. BARAJAS, L.: The ultrastructure of the juxtaglomerular apparatus as disclosed by three-dimensional reconstructiones from serial sections: the anatomical relationship between the tubular and vascular components. J.Ultrastruct.Res.33:116-147 (1970).

3. BICKERTON, R.K., BUCKLEY, J.P.: Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.106: 834-836 (1961).

4. BIRKENHÄGER, W.H., KRAUSS, X.H., SCHALEKAMP, M.A.D.H., KLOSTERS, G., KROON, B.J.M.: Antihypertensive effects of propranolol. Folia Med. Neerl.14,67 (1971).

5. BRUBACHER, E.S., VANDER, A.J.: Sodium deprivation and renin secretion in unanasthetized dogs. Am.J.Physiol.214:15-21 (1968).

6. BRUNNER, H.R., BAER, L., SEALEY, J.E. et al.: The influence of potassium administration and of potassium deprivation on plasma renine in normal and hypertensive subjects. J.Clin.Invest.49:2128-2138 (1970).

7. BÜHLER, F.R., LARAGH, J.H., BAER, L., VAUGHAN jr., E.D.: Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and trestment of renin-dependent hypertonic diseases. New Engl.J.Med. 287: 1209-1214 (1972).

8. BÜHLER, F.R., MARBET, G., PATEL, U., BURKART, F.: Renin-suppressive potency of various beta-adrenergic blocking agents at supine rest and during upright exercise. Clin. Science and Molecular Med.48 (1975), Paper S2/49.

9. BÜHLER, F.R., PATEL, U., MARBET, G.: Ambulante und stationäre Bestimmung des Renin-Natrium-Index zur Unterteilung und gezielten Behandlung der essentiellen Hypertonie. Schweiz.med.Wschr.104, 1802-1805 (1974).

10. BUNAG, R.D., PAGE, I.H., McCUBBIN, J.W.: Nerval stimulation of release of renin. Circ.Res.19:851-858 (1966).

11. CASTENFORS, J., JOHNSSON, H., ORÖ, L.: Effect of Alprenolol on blood pressure and plasma renin activity in hypertensive patients. Acta med. scand. Vol. 193, pp. 189-195 (1973).

12. CLAUSS, G., EBNER, H.: Grundlagen der Statistik. Verlag Harry Deutsch, Frankf./Main (1970).

13. COHEN, E.L., GRIM, C.E., CONN, J.W., BLOUCH, W.M.: Accurate and rapide measurement of PRA by radioimmunoassay. J.Lab.Clin.Med. 77, 1025 (1971).

14. EDELMAN, R., HARTCROFT, P.M.: Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent-antibody technique. Circ.Res.9:1069-1077 (1961).

15. GIESE, J., JORGENSEN, M., NIELSEN, M.D., LUND, J.C., MUNK, O.: Plasma renin concentration measured by use of radioimmunoassay for Angiotensin I. Scand.J.Clin.Lab.Invest.26.355 (1970).

16. GOLDBLATT, H., LYNCH, J., HANZAL, R.F. et al.: Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J.Exp.Med.59:347-379 (1934).

17. GOORMAGHTIGH, N.: Existence of an endocrine gland in the media of the renal arterioles. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.42:688-689 (1939).

18. GUGLER, R., HOEBEL, W., BODEM, G., DENGLER, H.J.: The effekt of pindolol on exercise-induced cardiac acceleration in relation to plasma levels in man. Clin.Pharmacol. and Therapeutics, St. Louis, Vol.17, No.2, 127-133 (1975).

19. HABER, E., KOERNER, T., PAGE, L.B., KLIMAN, B., PURNODE, A.: Application of radioimmunoassay of Angiotensin I to the physiologic measurements of PRA in normal human subjects. J.Clin.Endocrin. 29, 1349 (1969).

20. HANSSON, L., ZWEIFLER, A.J.: The effect of propranolol on plasma renin activity and blood pressure in mild essential hypertension. Acta med.scand. Vol. 195, pp. 397-401 (1974).

21. HANSSON, L. ZWEIFLER, A.J., JULIUS, S., ELLIS, C.N.: Propranolol therapie in essential hypertension. Observations on predictability of therapeutic response. Int.J.Clin.Pharmacol.10,79 (1974).

22. JOHNSON, J.A., DAVIS, J.O., WITTY, R.T.: Effect of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney. Circ.Res.29:646-653 (1971).

23. KURAMOTO, K., KURIHARA, H., MUKATA, K. et al.: Hemodynamic effects and variations in plasma renin activity after single oral administration of oxprenolol. Cardiology 59:41-48 (1974).

24. KURAMOTO, K., MURATA, K., KANEKO, J. et al.: Hemodynamic effects of oxprenolol beta-receptor blocking agent, in comparison with propranolol and alprenolol (in Japanese). J. new Remed. Clin. 21:787 (1972).

25. KURAMOTO, K., MURATA, K., YAZAKI, Y., IKEDA, M., NAKAO, K.: Hemodynamics in the juvenil hypertension with special reference to the response to propranolol. Jap.Circulat.J.32:981 (1968).

26. LOHMÖLLER, G., LYDTIN, H., FROHLICH, E.D.: Antihypertensive und hämodynamische Wirkungen von Betarezeptorenblockern mit unterschiedlichen Wirkungsspektren. Fortschr.Klin.Pharmakol.11,94 (1976).

27. LILIENFELD-TOAL, V., H., MACKERS, K.G., LAUDAGE, G., WILMS, B.: Effect of insulin induced hypoglycemia on plasma cAMP and renin in diabetics. Horm.Metab.Res.8,491 (1976).

28. LYDTIN, H.: Die Bedeutung der Betablocker für die Hochdruckbehandlung. Med.Welt 26, Heft 35, 1487-1492 (1975).

29. LYDTIN, H.: Betarezeptorenblocker Ergebn.inn.Med.Kinderheilk. 30:97 (1970).

30. LYDTIN, H., KUSUS, T., DANIEL, W., ACKENHEIL, M., KEMPTER, H., LOHMÖLLER, G., NIKLAS, M., WALTER, I.: Propranolol therapie in essential hypertension. Amer.Heart J. 82,589 (1972).

31. MALVANO, R., ZUCCHELLI, G.C., ROSA, U., SALIVETTI, A.: Measurement of plasma renin activity by angiotensin I radioimmunoassay: (I) an assessment of some methodological aspects. J.Nucl.Biol.Med. 16,24 (1972).

32. McDONALD, L., BAKER, C., BRAY, C., McDONALD, A., RESTICAUX, N.: Plasma catecholamines after cardial infarction. Lancet 2,1021 (1969).

33. MEEKERS, J., MISSOTTEN, A., FAGARD, R., DEMUYNCK, D., HARVENGT, C., PAS, P., BILLIET, L., AMERY, A.: Predictive value of various parameters for the antihypertensive effect of the beta blocker ICI 66082. Arch.int.Pharmacodyn.Ther.2,294 (1975).

34. MICHELAKIS, A.M., McALLISTER, R.G. jr.: Renin secretion, adrenergic blockade and hypertension. Adv.Exp.Med.Biol. 17:83-91 (1972).

35. MOGIL, R.A., ITSKOVITZ, H.D., RUSSEL, J.H. et al.: Renal innervation and renin activity in salt metabolism and hypertension. Am.J.Physiol. 216:693-697 (1969).

36. MÜHLEN, v. zur, A.: Grundlagen des radioimmunchemischen Hormonnachweises. In: D. EMRICH, Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren. Thieme, Stuttgart 1970.

37. OPARIL, S., HABER, E.: The Renin-Angiotensin System (first of two parts). New Engl.J.Med.August 22, 389-402 (1974).

38. PACHA, W.L.: A method for the fluorometric determination of 4- (2-hydroxy- 3-isopropylamino-propoxy) -indole, a beta-blocking agent, in plasma and urine. Experientia 25, 802-803 (1969).

39. PATERSON, J.W., DOLLERY, C.T.: Effect of Propranolol in mild hypertension. Lancet 2, 1148 (1966).

40. PHILLIP, Th., CORDES, U., DITLER, A.: Sympathikusaktivierbarkeit und blutdrucksenkende Wirkung einer Beta-Rezeptoren-Blockade bei essentieller Hypertonie. Dtsch.Med.Wschr. 102, 569 (1977).

41. PRICHARD, B.N.C., GILLAM, P.M.S.: Use of propranolol in treatment of hypertension. Brit.med.J.2: 725-727 (1964).

42. PRICHARD, B.N.C., SHINEBOURNE, E., FLEMING, J., HAMER, J.: Haemodynamic studies in hypertensive patients treated by oral propranolol. Brit.Heart J. 32:236-240 (1970).

43. REID, I.A., SCHRIER, R.W., EARLY, L.E.: An effect of extrarenal beta-adrenergic stimulation on the release of renin. J.Clin.Invest. 51:1861-1869 (1972).

44. ROESSLER, R., HORNEF, W., KLAUS, D., SIEMSCH, A.: Bestimmung der PRA durch radioimmunologischen Nachweis von Angiotensin I. Klin.Wschr. 49, 870 (1971).

45. SANNERSTEDT, R., JULIUS, S., CONWAY, J.: Hemodynamic responses to tilt and beta-adrenergic blockade in patients with borderline hypertension. Circulation 37:1057 (1970).

46. SCHUCHARD, J., DAHLHEIM, H., WOBER, W., GRILL, G., LYDTIN, H., THURAU, K.: Renin, Angiotensin II, Katecholamine und Blutdruck bei Gesunden und essentiellen Hypertonikern vor und nach Behandlung mit Betablockern. 80. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Wiesbaden 1974.

47. SCHWEITZER, P., PIVONKA, M., GREGOROVA, J.: The hemodynamic effects of betaadrenergic blockade in patients with neurocirculatory asthenia. Cardiologia 52, 246 (1968).

48. SCROOP, G.C., LOWE, R.D.: Efferent pathways of the cardiovascular response to vertebral artery infusion of angiotensin in the dog. Clin.Sci. 37:605-619 (1969).

49. STOKES, G.S., WEBER, M.A., THORNELL, I.R.: Beta-blockers and plasma renin activity in hypertension. Brit.Med.J.1, 60-62 (1974).

50. STUMPE, K.O., KOLLOCH, R., VETTER, H., GRAMANN, W., KRUECK, F., RESSEL, Ch., HIGUCHI, M.: Acute and long-term studies of the mechanism of action of betablocking drugs in lowering blood pressure. Amer.J.Med. 60, 853 (1976).

51. STUMPE, K.O., KOLLOCH, R., GRAMANN, W., VETTER, H., RESSEL, Ch., HIGUCHI, M., KRÜCK, F.: Renin, aldosterone, and arterial pressure responses to acute beta-adrenergic receptor blockade in hypertensive patients. Klin.Wschr. 54, 775 (1976).

52. TAGAWA, H., VANDER, A.J., BONJOUR, J.R. et al.: Inhibition of renine secretion by vasopressine in unanesthetized sodium-deprived dogs. Am.J.Physiol. 220:949-951 (1971).

53. TIGERSTEDT, R., BERGMAN, P.G.: Niere und Kreislauf
Skand.Arch.Physiol. 8:223-271 (1898).

54. TOBIAN, L., TOMBOULIAN, A., JANACEK, J.; The effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney.
J.Clin.Invest. 38:605-610 (1959).

55. ULRYCH, M., FLOHLICH, E.D., DUSTAN, H.P., PAGE, I.H.: Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man.
Circulation 37:411 (1968).

56. UNDEUTSCH, K., SIEBERT, H.G., MEURER, K.A.: Beeinflussung der renalen Hypertonie durch den Beta-rezeptorenblocker Pindolol.
Klin.Wschr. 54,1077-1084 (1976).

57. VANDER, A.J.: Effect of Catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs.
Am.J.Physiol. 209:659-662 (1965).

58. VANDER, A.J., MILLER, R.: Control of renin secretion in the anesthetized dog.
Am.J.Physiol. 207:537-546 (1964).

59. VANDONGEN, R., PEART, W.S., BOYD, G.W.: Adrenergic stimulation of renin secretion in the isolated perfused rat kidney.
Circ.Res. 32:290-296 (1973).

60. VETTER, W., ZARUBA, K., BECKERHOFF, R., NUSSBERGER, J., SCHMIED, U., VETTER, H., SIEGENTHALER, W.: Suppression of episodic renin secretion in normal subjects by propranolol and pindolol.
Acta Endocrin. (Kbh), Suppl. 193, 135 (1975).

61. VEYRAT, R., BRUNNER, H.R., MANNING, E.L. et al.: Inhibition de l'activite de la renine plasmatique par le potassium.
J.Urol.Nephrol. (Paris), 73:271-275 (1967).

62. WEIDMANN, P., BERETTA-PICCOLI, C., ZEIGLER, W., HIRSCH, D., DeCHATEL, R., REUBI, F.C.: Beziehungen zwischen Blutdruck, Blutvolumen, Plasma-Renin und Urin-Katecholaminen während Betablockade bei essentieller Hypertonie.
Klin.Wschr. 54, 765 (1976).

63. WERNING, C.: Blutdrucksenkung und Reninsuppression durch Beta-Rezeptorenblockade mit Visken bei Patienten mit Grenzwerthypertonie.
Med.Klin. 68, 1559-1563 (1973).

64. WINER, N., CHOKSHI, D.S., WALKENHORST, W.G.: Effects of cyclic AMP, sympathomimetic amines and adrenergic receptor antagonists on renin secretion.
Circulat.Res. 29:239-248 (1971).

65. WINER, N., CHOKSHI, D.S., YOON, M.S. et al.: Adrenergic receptor mediation of renin secretion.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 29 1168-1175 (1969).

66. YALOW, R.S., BERSON, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J.Clin.Invest. 1157 (1960).

II. Einleitung

Seit PRICHARD 1964 erstmals zeigte, daß beta-adrenerge Rezeptorenblocker bei Hypertonikern den Blutdruck zu senken vermögen, ist von mehreren Autoren die Frage aufgeworfen - und zum Teil widersprüchlich beantwortet - worden, wo die primäre Ursache für diesen Effekt zu suchen sei, in der hyporeninämischen oder der spezifischen sympatholytischen Wirkung am Herzen (41).

Bereits TIGERSTEDT und BERGMAN fanden 1898 einen Einfluß der Nieren auf die Blutdruckregulation (53). GOLDBLATT erhärtete diese Erkenntnis, indem er 1934 durch vorübergehende Stenosierung einer Nierenarterie bei Hunden den sogenannten Drosselungshochdruck erzeugte (16).

Heute weiß man, daß die in den juxtaglomerulären Zellen gebildete, hochspezifische Leucin-Endopeptidase Renin keine direkte hypertensive Wirkung hat, sondern über die Freisetzung von Angiotensin I zur Bildung des hochpressorischen Oktapeptids Angiotensin II führt (37, 17, 14). Das Angiotensin II ist das eigentliche Effektorhormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und entfaltet seine Wirkung auf den Kreislauf mittels dreier verschiedener Mechanismen: einmal induziert es eine periphere Vasokonstriktion; ferner führt es über eine Stimulierung der Aldosteronsekretion zur Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens; schließlich kommt es auf dem Wege eines zentralen Angriffs an der medulla oblongata zu einer Steigerung der Herzfrequenz, wie BICKERTON et al. zeigen konnten (3).

Die Reninfreisetzung aus dem juxtaglomerulären Apparat selbst wird durch einen variablen, vom renalen Perfusionsdruck und der Natriumkonzentration im distalen Tubulus des Nephrons abhängigen, Kontakt zwischen der macula densa und den juxtaglomerulären Zellen reguliert (2). Es besteht also eine enge Relation zwischen Struktur und Funktion des juxtaglomerulären Apparates (37).

Versuche von TOBIAN et al. zeigten 1959, daß die Menge der Sekretgranula in den juxtaglomerulären Zellen offenbar in einer

inversen Beziehung zum mittleren renalen Perfusionsdruck steht (54). Spätere Untersuchungen stützten diese vermutete Beziehung zwischen Reninsynthesegrad und renalem Perfusionsdruck, indem dessen Reduktion durch eine suprarenale Aortenokklusion eine Zunahme der Sekretgranula in den juxtaglomerulären Zellen nach sich zog. Diese Beobachtungen führten zur Barorezeptorentheorie. Eine mögliche Bedeutung der macula densa für die Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde auch aufgrund von Untersuchungen von VANDER et al. gefordert (58). Diese Arbeitsgruppe beobachtete eine Zu- bzw. Abnahme der Reninsekretion in Abhängigkeit von der Natriumkonzentration im distalen Tubulus. Andere Autoren setzten die Plasma-Renin-Aktivität zur gleichzeitig gemessenen Natriumausscheidung im 24-Stunden-Urin in Beziehung und fanden eine Funktion, bei der die Plasma-Renin-Aktivität übergangslos mit Natriumbelastung abfiel und mit Natriumentzug anstieg (9).
Wie BRUNNER et al. und OPARIL et al. feststellten, spielen hinsichtlich der humoralen Komponente bei der Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems neben dem Natrium auch das Serumkalium und das Antidiuretische Hormon eine Rolle (37, 61, 6). Die von diesen Autoren gefundene reziproke Beziehung zwischen Plasmakalium und Plasma-Renin-Aktivität stellte sich allerdings als nicht immer streng korreliert dar.
Eine direkte Beziehung zwischen der Plasmanatriumkonzentration und der Plasma-Renin-Aktivität herzustellen, erwies sich als schwierig, da Natriumentzug und Natriumbelastung von begleitenden Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und des renalen Perfusionsdrucks überlagert sind, so daß die Verifizierung eines primären Kausalzusammenhanges zwischen Natriumkonzentrationsschwankungen im Plasma und Änderungen der Plasma-Renin-Aktivität nicht ohne weiteres möglich ist. Erst die selektive Infusion einer hypertonen Natriumsalzlösung in die Nierenarterien zeigte bei Hunden einen Abfall der Reninsekretion.

Wie TAGAWA et al. 1971 nachweisen konnten, führt eine plötzliche Senkung des diastolischen Blutdrucks zu einem kurzfristigen aber hohen Anstieg des Antidiuretischen Hormons im Blutplasma, der von einer Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität gefolgt ist (52).
Neben den erwähnten intrarenalen und humoralen Faktoren kommt dem vegetativen Nervensystem bei der Regulation der Reninsekretion eine wahrscheinlich sogar übergeordnete Bedeutung zu (11). Wie VANDER und JOHNSON nachwiesen, läßt sich die Reninfreisetzung aus der Nierenrinde durch Elektrostimulation der splanchnikalen Nerven erhöhen (57, 22). Eine renale Sympathektomie zieht eine Reduktion der basalen Plasma-Renin-Aktivität und eine verminderte Ansprechbarkeit des juxtaglomerulären Apparates auf physiologische Stimuli wie Natriumentzug und Orthostase nach sich (35, 5). Einen ähnlichen Effekt kann man nach Vorbehandlung mit beta-adrenergen Rezeptorenblockern erzielen (11, 10, 23). REID et al. zeigten, daß eine Stimulation von extrarenalen beta-adrenergen Rezeptoren durch intravenöse Isoproterenolinfusion eine Steigerung der Reninfreisetzung bei Hunden induziert (43). VANDONGEN et al. stellten demgegenüber Untersuchungen an, die auf eine Beteiligung von intrarenalen beta-adrenergen Rezeptoren am Mechanismus der Reninfreisetzung hindeuten (59). Andere Autoren beobachteten bei Diabetikern eine signifikante Zunahme der Reninsekretion als Effekt einer insulin-induzierten Hypoglykämie, vermutlich infolge des reaktiven Anstiegs von Katecholaminen im Blut. Bei einigen Patienten fehlten sowohl die subjektiven hypoglykämischen Symptome als auch der zu erwartende Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität, was als inadäquate beta-adrenerge Reaktion interpretiert wurde (27).
Wie eingangs erwähnt, konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden, über welchen Mechanismus die seit etwa fünfzehn Jahren in der Therapie von Hypertonien verschiedener Genese eingesetzten betaadrenergen Rezeptorenblocker in erster Linie antihypertensiv wirken. Zu dieser Frage sind in der Literatur die Ergebnisse verschiedener Studien veröffentlicht worden.

PRICHARD nimmt eine Empfindlichkeitssteigerung der Barorezeptoren in glomus aorticum und Karotissinus ('resetting') infolge einer längerdauernden antihypertensiven Behandlung an (41, 42). Bezüglich einiger Betarezeptorenblocker dachte man auch an zentralnervöse Wirkungen und eine Interferenz mit dem Katecholaminstoffwechsel bei der Suche nach dem Charakter des antihypertensiven Effektes.
Schließlich sei in diesem Zusammenhang auf die Fähigkeit der beta-adrenergen Rezeptorenblocker, die Plasma-Renin-Aktivität zu senken, hingewiesen (1, 7, 64), ein Effekt, der ebenfalls zur antihypertensiven Wirkung beiträgt, beziehungsweise diese sogar - wie einige Autoren vermuten - hauptsächlich induziert (7, 11).
LYDTIN bezeichnet die Kombination aus der Hemmung der Reninfreisetzung mittels Blockade der beta-adrenergen renalen Rezeptoren und der kardialen Sympatholyse als die Arbeitshypothese mit dem derzeit höchsten Wahrscheinlichkeitsgrad bei der Erklärung des antihypertensiven Effekts von Betarezeptorenblockern (28).
Die sympatholytischen Aktivitäten der Betarezeptorenblocker liegen in einer kompetitiven, spezifischen Blockade der als typische beta-adrenerge Effekte klassifizierten Wirkungen einer adrenergen Stimulation begründet (29). Pharmaka dieser Gruppe führen also am Herzen zu einer negativ dromotropen, bathmotropen, inotropen und chronotropen Wirkung (28, 24, 25, 45, 55). Nach LYDTIN ist der Wirkungsgrad abhängig von der verabreichten Dosis und der Höhe des adrenergen Antriebs vor Applikation des Betarezeptorenblockers (28), was den Effekt gerade unter Belastungsbedingungen beziehungsweise bei erhöhtem Sympathikotonus erklärt (32).
In den Nieren bewirken die Pharmaka dieser Gruppe eine Senkung der - wie oben erwähnt - betaadrenergisch stimulierbaren Reninsekretion (1, 7, 46, 64, 10, 65, 34, 8). BÜHLER et al. beobachteten bei Hypertonikern nach Gabe von Propranolol einen signifikanten Abfall sowohl der Plasma-Renin-Aktivität als auch der Aldosteronsekretion (7). Außerdem kommt es nach einer

Reduktion der Reninsekretion zu einem bradykaren Einfluß auf das Herz (28), da Angiotensin II offenbar den Vagotonus senkt (48).

Um die Betarezeptorenblocker einer gezielteren Anwendung zuführen zu können, ist etwa seit 1970 eine Vielzahl von Untersuchungen angestellt worden, in denen unter anderem eine Beantwortung der Frage versucht wird, welcher Stellenwert dem hyporeninämischen Effekt bei der Erklärung der allgemeinen hypotensiven Wirkung der Betarezeptorenblocker zukommt.

BÜHLER ist der Ansicht, daß diese Substanzen aufgrund ihrer reninsuppressiven Eigenschaft und nicht primär wegen der durch sie induzierten Verminderung des Herzminutenvolumens hypotensiv wirken (8). Alle von ihm getesteten Betablocker (Propranolol, Practolol, Oxprenolol, Timolol, Pindolol und ICI 66082) führten zu einer signifikanten Verminderung der Belastungstachykardie, der Plasma-Renin-Aktivität in Ruhe und der nach Belastung. Wegen einer von BÜHLER angenommenen geringen sympathomimetischen Aktivität des Oxprenolols und des Pindolols sollen diese Betarezeptorenblocker die Reninsekretion unter Ruhebedingungen nicht signifikant supprimiert haben.

CASTENFORS und Mitarbeiter kamen bei Untersuchungen mit Alprenolol an siebzehn essentiellen Hypertonikern, die mit Chlorthalidon vorbehandelt waren, zu ähnlichen Ergebnissen (11). Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen der alprenolol-induzierten Suppression der durch das Saluretikum stimulierten Reninsekretion und dem Abfall des systolischen und des diastolischen Blutdrucks.

KURAMOTO et al. fanden zwischen der Blutdrucksenkung und der Suppression der Reninsekretion zwar eine Parallelität, nicht aber eine signifikante Korrelation, was gegen die These BÜHLERS spricht (23).

STOKES und Mitarbeiter behandelten Hypertoniker zunächst mit Propranolol und beobachteten einen signifikanten Abfall sowohl des arteriellen Mitteldrucks als auch der Plasma-Renin-Aktivität (49). Eine strenge Korrelation zwischen beiden Parametern

bestand jedoch nicht. Bei Umstellung auf Pindolol blieb der durch Propranolol gesenkte Blutdruck praktisch unverändert. In einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität zeigte sich aber eine geringere hyporeninämische Wirkung des Pindolols verglichen mit dem Propranolol, was mit einer - auch von BÜHLER konstatierten - sympathomimetischen Intrinsic-Aktivität des Pindolols erklärt wird. STOKES folgerte daraus, daß der hypotensive Effekt dieser Betarezeptorenblocker nicht primär von der Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität herrühren könne. Auch HANSSON und ZWEIFLER kamen zu dem Schluß, daß die Senkung der Reninsekretion nicht in erster Linie für die antihypertensive Wirkung der Betarezeptorenblockade verantwortlich ist (20). Obwohl die Plasma-Renin-Aktivität nach oraler Gabe von Propranolol bei allen von ihnen untersuchten Hypertonikern bis auf fünfzehn Prozent des Ausgangswertes abfiel, zeigten sich interindividuell sehr variable Veränderungen der Hämodynamik, so daß sich keine strenge Korrelation zwischen Blutdrucksenkung und Suppression der Reninsekretion erkennen ließ.

Zusammenfassend muß also festgestellt werden, daß die Beziehung zwischen dem Einfluß des Betarezeptorenblockers Pindolol auf die Plasma-Renin-Aktivität und die Kreislaufparameter Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und arterieller Mitteldruck durch diese - zum Teil nur an Hypertonikern erhobenen - Befunde nicht eindeutig geklärt ist. Daher entschlossen wir uns, die oben erwähnten Parameter gleichzeitig mit den Plasmaspiegeln des Pindolols noch einmal bei gesunden Probanden zu untersuchen. Um ein Modell eines Hypertonus zu haben, wurde in einem Arbeitsversuch der Blutdruck zu hypertonen Werten stimuliert.

III. Methoden

1. Anordnung des Versuches

1.1 Probanden

Wir untersuchten acht männliche, kreislaufgesunde Probanden im Hinblick auf die Wirkungen einer einmaligen oralen Gabe von zehn Milligramm Pindolol bezüglich des systolischen und des diastolischen Blutdrucks, des arteriellen Mitteldrucks, der Herzfrequenz und der Plasmareninaktivität unter Ruhe- und Belastungsbedingungen (Tabl.1). Die Unterschiede wurden statistisch mit Hilfe des Student-t-Testes berechnet (12).
Um der Zirkadianperiodik der Reninsekretion (60) Rechnung zu tragen, wurden die Untersuchungen jeweils zur gleichen Tageszeit vorgenommen.

1.2 Versuchsablauf

Der eigentliche Versuchsablauf (Abb.1) ließ sich in drei große Abschnitte aufgliedern, von denen der erste und der dritte gleich strukturiert waren und sich lediglich darin unterschieden, daß die Probanden zum Zeitpunkt des letzteren zusätzlich unter der Einwirkung des Betarezeptorenblockers standen.
Um eine hinreichend hohe Resorption des Pindolols zu gewährleisten, folgte jeweils auf den ersten Abschnitt, an dessen Ende das Pindolol verabreicht wurde, eine zweistündige Pause, an die sich dann der dritte Versuchsabschnitt anschloß.

1.2.1 Erster Versuchsabschnitt

Der Versuch begann mit einer vierzigminütigen Ruhephase (erste Ruhephase), die die Probanden völlig entspannt und liegend verbrachten. Während dieser Zeit wurden jeweils der Blutdruck dreimal nach RIVA-ROCCI und die Herzfrequenz palpatorisch gemessen und protokolliert.
An diese erste Ruhephase schloß sich unmittelbar die erste dreißigminütige Belastungsphase, mit deren Ablauf der erste

Versuchsabschnitt beendet war, an. Blutdruck und Herzfrequenz wurden wie oben beschrieben, jetzt jedoch alle fünf Minuten gemessen. Die physische Belastung bestand darin, daß die Probanden jeweils auf dem Fahrradergometer kontinuierlich eine Leistung von einhundert Watt erbringen mußten.

1.2.2 Zweiter Versuchsabschnitt
Nach Ablauf der ersten Belastungsphase, an die sich unmittelbar der zweite Versuchsabschnitt anschloß, bekam jeder Proband zehn Milligramm Pindolol oral verabreicht. Diesen zweistündigen Abschnitt, während dem der Blutdruck und die Herzfrequenz alle dreißig Minuten gemessen und protokolliert wurden, verbrachten die Probanden sitzend.

1.2.3 Dritter Versuchsabschnitt
An den zweiten Versuchsabschnitt, der Zeit zur Resorption des Pindolols gab, schloß sich unmittelbar der dritte, bestehend aus der vierzigminütigen zweiten Ruhe- und der dreißigminütigen zweiten Belastungsphase, an. Wie im ersten Versuchsabschnitt bestand die physische Belastung in der Erbringung einer kontinuierlichen Leistung von einhundert Watt auf dem Fahrradergometer. Herzfrequenz und Blutdruck wurden bezüglich Modus und Zeiten wie im ersten Versuchsabschnitt gemessen und protokolliert.

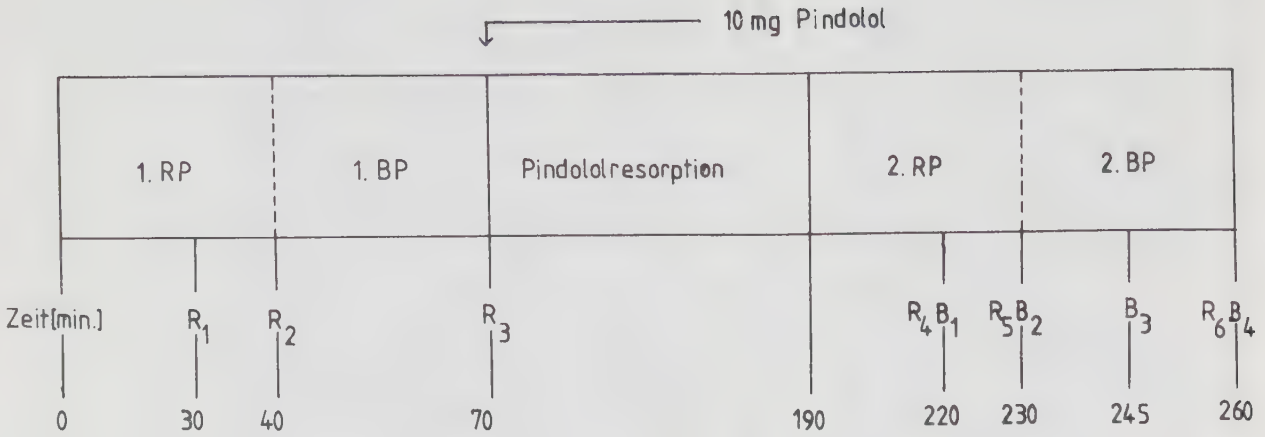
1.3 Zeitpunkte der Blutentnahmen (Abb. 1)

1.3.1 Blutentnahmen zur Messung des Pindololspiegels
Die Blutentnahmen für die Pindololbestimmungen erfolgten über

TABELLE 1:

Proband (Nr.)	Alter (Jahre)	Gewicht (Kg)	Größe (cm)
1	26	64	171
2	24	68	178
3	27	95	187
4	25	75	176
5	24	78	186
6	21	80	179
7	25	67	173
8	26	67	172
$\bar{x} \pm 1s$	$24,8 \pm 1,8$	$74,3 \pm 10,2$	$177,8 \pm 2,3$

Abb. 1 Schema des Versuchsablaufes



RP = Ruhephase

BP = Belastungsphase

R = Blutentnahmen zur PRA - Bestimmung

B = Blutentnahmen zur Pindololbestimmung

eine entsprechend am rechten Vorderarm lokalisierte Braunüle aus der vena cephalica jeweils während und nach der zweiten Ruhe- und Belastungsphase, nachdem unmittelbar am Ende des ersten Versuchsabschnittes jedem Probanden zehn Milligramm Pindolol oral verabreicht worden waren. Die zehn Milliliter Blut pro Entnahme gelangten unverzüglich in vorgekühlte und im Eisbad befindliche Polystyrol-Reagenzgläser (GREINER), in denen sich jeweils ca. zehn Milligramm EDTA-Natrium befanden. Zur Gewinnung des Plasmas wurden die Blutproben zehn Minuten bei einer Umdrehung von zweitausend rpm in einer Kühlzentrifuge bei zwei bis vier Grad Celsius zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma bis zur Bestimmung des Pindololspiegels eingefroren.

1.3.2 Blutentnahmen für die Bestimmung der Plasmareninaktivität

Die Blutproben zur Bestimmung der Plasmareninaktivität wurden am Ende sowohl der ersten als auch der zweiten Ruhe- und Belastungsphase, sowie jeweils einmal während der Ruhephasen aus derselben Braunüle entnommen. Die pro Entnahmezeitpunkt und Proband gewonnenen Proben zu jeweils zehn Milliliter wurden ebenfalls unverzüglich in vorgekühlte und mit je zehn Milligramm EDTA-Natrium versehene Polystyrol-Reagenzgläser gegeben, bei einer Temperatur von zwei bis vier Grad Celsius mit einer Umdrehung von zweitausend rpm zehn Minuten lang in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert und - im Gegensatz zu den Proben für die Pindololbestimmung - anschließend im Eisbad mittels automatischer Mikropipetten ('Biopette', Firma WELDING, Frankfurt/M.) in vorgekühlte EPPENDORF-Hütchen zu Portionen von ca. 0,6 ml pipettiert und bis zur Bestimmung eingefroren.

2. Bestimmung der Plasmareninaktivitäten

2.1 Kurze Darstellung des Prinzips der radioimmunologischen Bestimmung von Proteohormonen im Plasma

Die quantitative, radioimmunchemische Erfassung von Eiweißhormonen in Körperflüssigkeiten oder Organhomogenaten - erstmals 1960 von YALOW und BERSON am Beispiel des Insulins durchgeführt (66) - stellt eine hochempfindliche Methode dar, die Bestimmungen im Nano- und Picogrammbereich zuläßt und auf einer Kompetition von markiertem und unmarkiertem Antigen um einen spezifischen Antikörper beruht (36). Man kann diese Methode als Sättigungsanalyse auffassen, bei der die Valenzen der Bindungsstellen am Antikörper in der durch die Isotopenverdünnung gegebenen Proportion durch unmarkiertes, im Plasma befindliches, und mittels eines Radionuklids markiertes Antigen besetzt sein müssen. Man kann sich vorstellen, daß es unter Voraussetzung eines monovalenten Antikörpers zwischen diesem und dem markierten beziehungsweise unmarkierten Antigen - bei genügend hoher Inkubationszeit - zu einer Gleichgewichtsreaktion kommt, die mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes ausreichend beschrieben werden kann.

Bei einer hinreichend hohen Bindungskapazität der Bindungsstellen - von zur MÜHLEN fordert fünfzig bis siebzig Prozent (36), unsere Werte betrugen im Durchschnitt 67,8 % - wird das Gleichgewicht dieser Reaktion also in dem Maße auf Seiten des markierten Antigen-Antikörper-Komplexes liegen, in welchem die Konzentration des unmarkierten Antigens, das im Blutplasma vorhanden ist, und damit die Konzentration des unmarkierten Antigen-Antikörper-Komplexes absinkt.

Das heißt: die sich bei der Messung im Szintillationszähler ergebenden Durchschnittszählraten (DZR) stehen in reziproker Relation zur Konzentration des zu messenden Hormons. Eine Eichkurve mit bekannten Konzentrationen erlaubt dann die Messung unbekannter Proben.

2.2 Vorgehen bei der radioimmunologischen Bestimmung der Plasmareninaktivität

Da kein Radioimmunoassay zur direkten Bestimmung der Reninkonzentration im Blutplasma zur Verfügung steht, haben wir jeweils die Plasma-Renin-Aktivität ermittelt, um hieraus einen Rückschluß auf das aktuell im Blutplasma zirkulierende Renin ziehen zu können.

Die Plasma-Renin-Aktivität als Anhalt für die aktuelle Reninkonzentration ist definiert als die Menge Angiotensin I in Nanogramm, die pro Stunde und Milliliter Plasma aus dem Angiotensinogen gebildet wird. Wir maßen also nach oben beschriebener Methode im Radioimmunoassay das Dekapeptid Angiotensin I nach Inkubation der Ansätze bei 4 °C und 37 °C. Hierbei verwendeten wir einen kommerziell erhältlichen Reagenziensatz (Isotopen Dienst West GmbH, Frankfurt/Main). Die hierin enthaltenen Substanzen haben in zahlreichen Studien die Gewinnung von sinnvollen Daten ermöglicht (13, 15, 19, 31, 44).

Die Plasma-Renin-Aktivitäten in den Plasmaproben eines Probanden (Abb. 1) wurden jeweils in demselben Bestimmungsdurchgang - und zwar als Dreifachbestimmung - gemessen. In Modifizierung der dem Reagenziensatz beiliegenden Gebrauchsanweisung bestimmten wir die unspezifische Bindung (UB) möglicher radioaktiver Degradationsprodukte an Serumproteine mit. Sie betrug im Mittel 12,6 Prozent des dem Ansatz zugesetzten Angiotensin ^{125}J.

Um im oberen Bereich der Standardkurve eine höhere Genauigkeit zu erzielen, erweiterten wir die in der Anweisung angegebenen fünf Verdünnungen der Eichlösung um zwei zusätzliche. Außerdem ließen wir in jedem der Bestimmungsdurchgänge eine identische Plasmaprobe mitlaufen, um mittels einer Inter-Assay-Varianz-Analyse einen Anhalt für den Grad der Reproduzierbarkeit des Assays zu bekommen.

2.2.1 Präperation der Ansätze für die Kompetitive Reaktion

Um eine Adsorption des Angiotensins an Glasflächen zu vermei-

den, benutzten wir während des gesamten Verfahrens ausschließlich Reagenzgläser aus Polystyrol. Abgesehen von den bei 37 °C inkubierten Proben wurden sämtliche Pipettiervorgänge bei zwei bis vier Grad Celsius in einem Eisbad durchgeführt.
Da es uns definitionsgemäß auf die Bestimmung des pro Stunde gebildeten Angiotensin I ankam, stellten wir zunächst von jeder der Plasmaproben eines Probanden, in denen die Plasma-Renin-Aktivität gemessen werden sollte, zwei Aliquote her, nachdem das Serum im Eisbad so aufgetaut worden war, daß eine Temperatur von zwei bis vier Grad Celsius nicht überschritten wurde.
Jedes der beiden Aliquote bestand aus 0,2 Milliliter Serum derselben Probe zuzüglich 0,2 Milliliter einer Enzyminhibitorenlösung, die zuvor durch Auffüllen der im Reagenziensatz enthaltenen Trockensubstanz mit zehn Milliliter aqua bidest. hergestellt worden war. Damit war einmal durch die Hemmung des 'converting enzymes' die Umwandlung des im Plasma vorhandenen Angiotensin I in das Oktapeptid Angiotensin II verhindert und außerdem jede Probe auf den für die Renin-Substrat-Reaktion optimalen pH von 5,6 bis 5,8 eingestellt.
Nach Mischen mit dem Vibrationsmischer (Rota-Mix, Firma KALGER) kam eines der beiden Aliquote jeder Probe in den Kühlschrank, während das andere für zwei Stunden im Wasserbad bei einer Temperatur von 37 °C inkubiert wurde. Nach Ablauf dieser zweistündigen Inkubationszeit wurden die Proben unverzüglich auf eine Temperatur von zwei bis vier Grad Celsius gebracht, um eine weiter andauernde Renin-Substrat-Reaktion zu verhindern.
Zwischenzeitlich waren die Reagenzgläser für die Dreifachbestimmung im Eisbad vorgekühlt und die sieben Verdünnungen der Standardeichlösung in die entsprechend bezeichneten Röhrchen pipettiert worden. Die Verdünnungsreihe hatten wir durch Zugabe von Tris-Puffer so hergestellt, daß das Angiotensin I in Konzentrationen von acht, vier, zwei, eins, 0,5; 0,25 und 0,0125 Nanogramm pro Milliliter in einem Volumen von 0,1 Millilitern vorhanden war. Anschließend pipettierten

wir in die Röhrchen für die Totalaktivität (T) von der Pufferlösung 1,4 Milliliter, in die Röhrchen für die Bestimmung des Nullpunktes der Standardkurve (0) 0,8 Milliliter, in die für die Bestimmung der unspezifischen Bindung (UB) 0,9 Milliliter und in sämtliche andere Reagenzgläser 0,7 Milliliter, um identische Endvolumina und gleiche Konzentrationsverhältnisse zu erreichen.
Hierauf pipettierten wir von den im Kühlschrank bei zwei bis vier Grad Celsius gelagerten Proben und von den bei 37 Grad Celsius inkubierten Proben, in denen die Plasma-Renin-Aktivität zu messen war, jeweils 1,0 Milliliter in die dafür vorgesehenen durchnummerierten Röhrchen, bevor wir in sämtliche Reagenzgläser 0,1 Milliliter des mit ^{125}J markierten Angiotensin I und in alle - außer denen für die Bestimmung der Totalaktivität und der unspezifischen Bindung - 0,1 Milliliter des Antiserums gaben. Nach einer gründlichen Durchmischung mittels des Vibrationsmischers wurden diese Ansätze für die Dauer von zwanzig Stunden im Eisbad in den Kühlschrank gestellt, um die Einstellung eines annähernden Gleichgewichtes zwischen den Reaktionspartnern während der Kompetition zu gewährleisten.
Wie oben beschrieben verfuhren wir mit den Proben sämtlicher Versuchspersonen (Tabl. 2).

Die statistische Berechnung der Unterschiede erfolgte im Student t-Test. In einzelnen Fällen ist, wo angegeben, die Signifikanz mit Prüfung der Paardifferenzen berechnet.

TABELLE 2 Schema zur Präparation der Ansätze

Röhrchen Nr.	Puffer ml	Ang.I Standard ml	^{125}J-Ang.I ml	Ang.I Antiser. ml	Unbek.Probe ml	Bedeut. des Ansatzes
1 - 3	0.9	-	0.1	-	-	UB
4 - 6	1.4	-	0,1	-	-	T
7 - 9	0.8	-	0.1	0.1	-	0
10 - 30	0.7	0.1	0.1	0.1	-	A_1-A_7
31 -	0.7	-	0.1	0.1	0.1	Proben

UB = unspezifische Bindung
T = Totalaktivität
0 = Ansatz zur Bestimmung des Nullpunktes der Eichkurve
A_1-A_7 = Verdünnungen der Eichlösung

2.2.2 Präparation der Ansätze für die Messung im Szintillationszähler

Nach der Inkubationszeit von zwanzig Stunden wurden in die Reagenzgläser für die Bestimmung der einzelnen Punkte der Standardkurve (A_1 - A_7) und in die für die unspezifische Bindung (UB) jeweils 0,1 ml lyophilisiertes Serum pipettiert, um eine Trennung des gebundenen vom freien Angiotensin bei einer mit den Proben identischen Proteinkonzentration zu ermöglichen. In sämtliche andere Röhrchen gaben wir 0,1 ml des vorbereiteten Tris-Puffers. Um die Trennung des freien markierten Angiotensins vom an Antikörper gebundenen zu erreichen, pipettierten wir anschließend zu allen Ansätzen 0,5 ml einer zuvor hergestellten Dextranaktivkohle-Suspension hinzu. Es war hierbei darauf zu achten, daß dieser Vorgang für einen Assay nicht länger als vier bis fünf Minuten in Anspruch nahm und die Suspension mit einem Magnetrührer ständig gerührt wurde, um eine Sedimentation der Kohle zu verhindern. Die Ansätze zur Bestimmung der Totalaktivität (T) wurden wie oben beschrieben behandelt. Der Unterschied bestand hier lediglich darin, daß ihnen keine Dextranaktivkohle zugesetzt wurde.
Nach gründlichem Mischen und Ablauf von etwa zehn Minuten zentrifugierten wir sämtliche Kohle enthaltenden Reagenzgläser für die Dauer von weiteren zehn Minuten bei einer Umdrehung von zweitausend rpm.
Jeweils 1,0 ml vom Überstand beziehungsweise des Ansatzes zur Bestimmung der Totalaktivität wurden zur Messung im Szintillationszähler in vorbereitete Polystyrol-Reagenzgläser pipettiert.

2.2.3 Messen der Radioaktivität und Berechnung der Plasma-Renin-Aktivität aus den Meßergebnissen.

Das Messen der Radioaktivität führten wir in einem automatischen Gamma-Szintillationszähler (PACKART) durch, wobei wir für sämtliche Reagenzgläser dasselbe Zählröhrchen verwandten, um eine zusätzliche Fehlerquelle durch in unterschiedlichem Maße vorkontaminierte Gamma-Zählröhrchen auszuschließen. Die

Proben wurden jeweils für die Dauer von einhundert Sekunden ausgezählt.
Die sich pro Ansatz ergebenden drei Nettozählraten mittelten wir zur Netto-Durchschnittszählrate (DZR), wobei wir die Werte, die durch ihr augenfälliges Abweichen von den beiden korrespondierenden Zählraten auf ihr offensichtlich fehlerhaftes Zustandekommen hinwiesen, von vornherein eliminierten.
Die Bindung des Assays (BK) errechneten wir als Prozentsatz der Nettozählrate der Röhrchengruppe O von der DZR der Gruppe für die Totalaktivität (T) nach der Formel:

$$BK\ \% = \frac{DZR_O}{DZR_T} \times 100$$

DZR_O = Durchschnittszählrate der Röhrchen für die Bestimmung des Nullpunktes der Kurve.
DZR_T = Durchschnittszählrate der Röhrchen für die Bestimmung der Totalaktivität.

Die Durchschnittszählraten der sieben Verdünnungen der Standardlösung (A_1 - A_7) und die der unbekannten Proben wurden als Prozentsatz der DZR_O nach folgenden Formeln berechnet:

$$B_S\ \% = \frac{DZR_{(A1-A7)}}{DZR_O} \times 100$$

B_S % = Bindung der einzelnen Verdünnungen der Standardlösungen als Prozentsatz der Bindung des Ansatzes für die Bestimmung des Nullpunktes der Kurve.

$DZR_{(A1-A7)}$ = Durchschnittszählraten der Verdünnungen A1 bis A7 der Standardlösung.

$$B_P\ \% = \frac{DZR_{P\ 37\ ^oC}}{DZR_O} \times 100$$

beziehungsweise:

$$B_P\ \% = \frac{DZR_{P\ 4\ ^oC}}{DZR_O} \times 100$$

B_P % = Bindung der unbekannten Probe als Prozentsatz der Bindung des Ansatzes für die Bestimmung des Nullpunktes der Eichkurve.

$DZR_{P\ 37\ ^oC}$ = Durchschnittszählraten der Proben, die bei 37 °C inkubiert wurden.

$DZR_{P\ 4\ ^oC}$ = Durchschnittszählraten der Proben, die bei 4 °C im Eisbad gehalten wurden.

Wir zeichneten die Eichkurve, indem wir die prozentuale Bindung der Angiotensin I - Standardlösungen (Ordinate) gegen die korrespondierenden Angiotensin I - Konzentrationen in den sieben Verdünnungen der Standardeichlösung (Abszisse) in Picogramm auf Millimeterpapier in ein Koordinatensystem übertrugen.
Da die prozentuale Bindung der einzelnen Plasmaproben bekannt war, konnten die korrespondierenden Konzentrationen des Angiotensin I in Picogramm aus der Eichkurve abgelesen werden.
Die Berechnung der Plasma-Renin-Aktivität wurde nach folgender Formel vorgenommen:

$$PRA\ (ng \times ml^{-1} \times h^{-1}) = \frac{(pg^{37\ ^oC} - pg^{4\ ^oC}) \times 20}{\text{Inkub.-Zeit} \times 1000}$$

PRA = Plasma-Renin-Aktivität

$pg^{37\ ^oC}$ = Konzentration des Angiotensin I in Picogramm in den bei 37 °C inkubierten Proben.

$pg^{4\ ^oC}$ = Konzentration des Angiotensin I in Picogramm in den bei einer Temperatur von 4 °C gehaltenen Proben.

Da die Plasma-Renin-Aktivität als die Menge Angiotensin I in Nanogramm, die in einem Milliliter Plasma pro Stunde gebildet wird, definiert ist, mußte die in der Eichkurve abgelesene Menge in Picogramm durch den Faktor 1000 dividiert und mit dem Verdünnungsfaktor des Plasmas (-20-) multipliziert werden. Die in der Kurve abgelesene Menge in Picogramm bezog sich nämlich wegen der Verdünnungen während der Pipettiervorgänge durch den Zusatz der verschiedenen Substanzen lediglich auf fünfzig Mikroliter des ursprünglichen, durch die Zentrifugation des Probandenblutes, gewonnenen Plasmas.
Um weiter definitionsgemäß die Menge an Angiotensin I, die während der Inkubationszeit der 37 °C-Proben in diesen tatsächlich gebildet wurde, zu erfassen, mußte von der in den bei 37 °C inkubierten Proben vorhandenen Menge diejenige subtrahiert werden, die sich vor Beginn der Inkubation ohnehin schon im Plasma befand. Mittels Division durch die Dauer der Inkubationszeit in Stunden war schließlich die pro Stunde und Milliliter freigesetzte Menge an Angiotensin I in Nanogramm errechnet.

Berechnungsbeispiel:

Berechnung der Bindung des Standards als Prozentsatz der Bindung des Ansatzes für die Bestimmung des Nullpunktes der Kurve nach oben beschriebener Formel.

Die DZR_o soll 7401 pro 100 Sekunden und die DZR der geringsten Verdünnung der Eichlösung soll 1365 pro 100 Sekunden Zähldauer betragen.
Die Bindung des Ansatzes der geringsten Verdünnung der Eichlösung beträgt also:

$$B\ \% = \frac{1365}{7401} \times 100 = 18{,}44\ \%$$

Berechnung der Bindung des Ansatzes einer unbekannten Plasmaprobe nach Inkubation bei 37 °C nach oben beschriebener Formel.

Bei einer DZR_o von 7401 und einer im Szintillationszähler gemessenen DZR des Ansatzes der unbekannten Probe von 2255 pro 100 Sekunden Zähldauer, beträgt die Bindung dieses Ansatzes:

$$B_P\ \% = \frac{2255}{7401} \times 100 = 30{,}46\ \%$$

Berechnung der Bindung des Ansatzes einer unbekannten Plasmaprobe, die bei 4 °C im Eisbad gehalten wurde.
Bei einer DZR dieses Ansatzes von 5029 und Zugrundelegen der DRZ_o von 7401 ergibt sich für die Bindung dieser Probe nach oben beschriebener Formel:

$$B_P\ \% = \frac{5029}{7401} \times 100 = 67{,}95\ \%$$

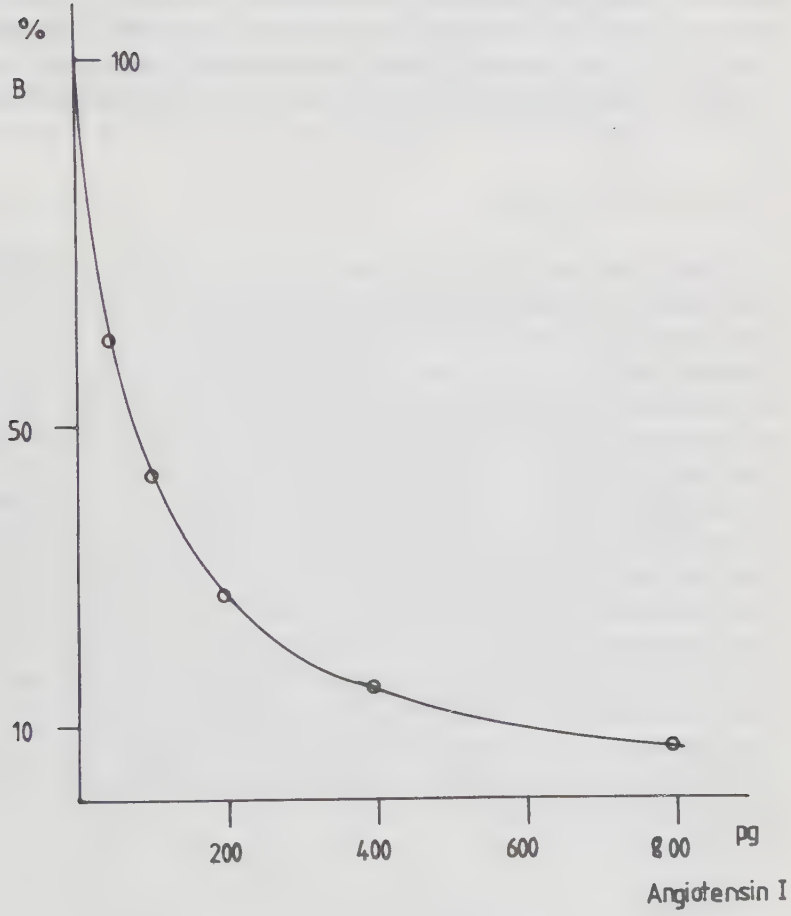
Berechnung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) unter Verwendung der angeführten Zahlenbeispiele.

Aus der Kurve (Abb. 2) läßt sich ablesen, daß der Bindung des Ansatzes für die bei 37 °C inkubierte Plasmaprobe von 30,4 % eine Angiotensin I - Konzentration von 166 Picogramm entspricht. Mit der Bindung des Ansatzes für die bei einer Temperatur von 4 °C gehaltenen Probe von 68 % korrespondiert eine Angiotensin I - Konzentration von 42 Picogramm.
Nach oben beschriebener Formel für die Berechnung der PRA ergibt sich also unter der Voraussetzung einer Inkubationszeit von zwei Stunden der bei 37 °C inkubierten Plasmaprobe:

$$PRA\ (ng \times ml^{-1} \times h^{-1}) = \frac{(166{,}6 - 41{,}9) \times 20}{2 \times 1000} = 1{,}24$$

Die Plasma-Renin-Aktivität errechnet sich also in diesem Beispiel mit 1,24 $ng \times ml^{-1} \times h^{-1}$.

Abb. 2 Beispiel einer typischen Eichkurve



B = Bindung in Prozent

2.4 Kontrolle des Assays

Bei neun Normalpersonen haben wir zur Kontrolle des Assays die Plasma-Renin-Aktivitäten im Liegen - morgens, bevor der Proband sich erstmals erhob - und nach vierstündiger senkrechter Körperhaltung bestimmt.
Hierbei fanden wir im Liegen eine PRA von 1,0 $\pm$ 0,6 ng/ml/h (M $\pm$ SEM). Nach vierstündiger senkrechter Körperhaltung maßen wir 2,0 $\pm$ 1,0 ng/ml/h (M $\pm$ SEM). Diese Werte zeigen, daß der verwandte Assay geeignet ist, physiologische Schwankungen der PRA zu erfassen.

3. Pindololbestimmung

Die Pindololspiegel im Blutplasma wurden nach einer von PACHA angegebenen (38) und von uns etwas modifizierten Methode bestimmt (18).
Zunächst wurden 5,0 ml jeder Plasmaprobe, in der die Pindololkonzentration gemessen werden sollte, unter Zusatz von jeweils zwei Tropfen Heparin und 10,0 ml einer einsnormalen NaOH-Lösung alkalisiert. Anschließend versetzten wir das so alkalisierte Plasma durch zehnminütiges mechanisches Schütteln mit 12,0 ml Diäthyläther. Hiernach wurde das Pindolol mit 2,0 ml einer 0,1-normalen Hydrochlorsäure aus 10,0 ml der organischen Phase extrahiert. 1,5 ml dieser Mischung wurden mit 0,5 ml o-Phthalaldehyd dreißig Minuten lang bei einer Temperatur von 50 °C inkubiert. Wir stabilisierten anschließend diese Lösung durch Hinzufügen von 0,5 ml Ascorbinsäure und maßen die Pindololkonzentration in Nanogramm pro Milliliter mit Hilfe eines AMINCO BOWMAN Spektrophotofluorometers in einem Bereich von 390 bis 440 Nanometer.

IV. Ergebnisse

Die Plasma-Renin-Aktivitäten und die Pindolol-Plasma-Spiegel wurden nach oben beschriebener Methode in den zu aus Abbild. 1 ersichtlichen Zeiten abgenommenen Blutproben bestimmt.
Die Ruhewerte von Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck sowie des arteriellen Mitteldrucks, die für die Berechnung verwandt wurden, stellen Mittelwerte aus drei Einzelmessungen dar, während die entsprechenden Belastungswerte jeweils aus sechs Einzelmessungen gemittelt wurden.

1. Plasma-Renin-Aktivitäten (Abb. 1, Tabl. 3)

In die Berechnungen gingen die Werte R_1 und R_2, deren Mittelwert jeweils die PRA nach der ersten Ruhephase repräsentierte, sowie R_3 für die PRA nach der ersten Belastungsphase und R_4 und R_5, deren Mittelwert die PRA am Ende der zweiten Ruhephase darstellte, sowie R_6 für die PRA nach der zweiten Belastungsphase ein. Die Plasma-Renin-Aktivität der acht Versuchspersonen betrug im Mittel nach der ersten Ruhephase 1,78 $\pm$ 0,21 ng/ml/h (M $\pm$ SEM), nach der ersten Belastungsphase 4,89 $\pm$ 0,91 ng/ml/h (M $\pm$ SEM), was bei einer Differenz Δ_1 von 3,11 $\pm$ 0,82 ng/ml/h (M $\pm$ SEM) einen signifikanten Anstieg der PRA nach Belastung bedeutet ($p < 0{,}005$).
Unter Betarezeptorenblockade wurde bei den acht Probanden nach der zweiten Ruhephase eine PRA von im Mittel 1,93 $\pm$ 0,31 ng/ml/h (M $\pm$ SEM) gemessen, was - verglichen mit der PRA nach der ersten Ruhephase - keinen signifikanten Unterschied bedeutet. Die PRA am Ende der zweiten Belastungsphase hingegen betrug im Mittel 2,11 $\pm$ 0,31 ng/ml/h (M $\pm$ SEM). Die Differenz Δ_2 zu den Werten nach der zweiten Ruhephase von durchschnittlich 0,23 $\pm$ 0,10 ng/ml/h (M $\pm$ SEM) bedeutet somit eine signifikante Hemmung der PRA durch das Pindolol unter Belastungsbedingungen von im Mittel 90 $\pm$ 6 % (M $\pm$ SEM), ($p < 0{,}005$).
Abb. 3 u. 4.

2. Pindololplasmaspiegel (Tabl. 4)

In die Berechnungen gingen jeweils die Werte B_1 und B_2, deren Mittelwert den Pindololplasmaspiegel am Ende der zweiten Ruhephase repräsentierte, und die Werte B_3 und B_4, die zum Pindololplasmaspiegel am Ende der zweiten Belastungsphase gemittelt wurden, ein (Abb. 1).
Die durchschnittliche Pindololkonzentration im Plasma der Versuchspersonen betrug am Ende der zweiten Ruhephase 36,25 $\pm$ 3,4 ng/ml (M $\pm$ SEM) und am Ende der zweiten Belastungsphase 35,40 $\pm$ 5,4 ng/ml (M $\pm$ SEM).

3. Systolischer Blutdruck (Tabl. 5, Abb. 5 und 6)

Wir maßen bei unseren Versuchspersonen einen systolischen Ruheblutdruck ohne Pindololeinfluß von im Mittel 122 $\pm$ 2,3 mmHg (M $\pm$ SEM) und unter Belastung 171 $\pm$ 5,9 mmHg (M $\pm$ SEM). Der durchschnittliche Anstieg betrug also 48 $\pm$ 4,0 mmHg (M $\pm$ SEM) und war damit signifikant ($p < 0{,}005$).
Unter Pindololeinfluß lag der systolische Ruheblutdruck mit 112 $\pm$ 2,6 mmHg (m $\pm$ SEM) niedriger ($p < 0{,}02$) als in der Kontrollperiode und der Belastungsblutdruck 143 $\pm$ 5,0 mmHg (m $\pm$ SEM). Auch der Anstieg des systolischen Blutdrucks nach Belastung und Gabe von Pindolol war also noch signifikant ($p = 0{,}01$). Verglichen mit den Ruhewerten stieg der systolische Blutdruck unter Belastung nach Pindololapplikation um durchschnittlich 29,0 $\pm$ 4,6 mmHg (M $\pm$ SEM) an. Allerdings fiel dieser Anstieg signifikant geringer aus als ohne Betarezeptorenblockade ($p < 0{,}005$). Die durch das Pindolol induzierte Anstiegshemmung des systolischen Belastungsdruckes betrug bei unseren Probanden im Mittel 41 $\pm$ 7 % (M $\pm$ SEM).

4. Diastolischer Blutdruck (Tabl. 6)

Unter Ruhebedingungen maßen wir bei unseren Versuchspersonen einen mittleren diastolischen Blutdruck ohne Pindololeinwir-

kung von 80 ± 2,6 mmHg (M ± SEM). Unter Belastung betrug er 80 ± 3,5 mmHg (M ± SEM) und verhielt sich damit zu den diastolischen Ruhewerten nicht unterschiedlich. Nach Gabe des Betarezeptorenblockers ergaben sich im Mittel für den diastolischen Ruheblutdruck 70 ± 1,3 mmHg (M ± SEM) und für den diastolischen Blutdruck nach Belastung 84 ± 3,7 mmHg (M ± SEM). Es war also unter Pindololeinfluß ein signifikanter Anstieg des diastolischen Druckes nach Belastung zu verzeichnen ($p < 0,05$).

5. Arterieller Mitteldruck (Tabl. 7)

Den arteriellen Mitteldruck errechneten wir durch Addition eines Drittels der Blutdruckamplitude zum diastolischen Blutdruck. Er betrug durchschnittlich unter Ruhebedingungen ohne Pindololeinfluß 96 ± 1,8 mmHg (M ± SEM) und unter Belastung 109 ± 4,2 mmHg (M ± SEM). Der Anstieg war mit 15 ± 3,4 mmHg (M ± SEM) signifikant ($p = 0,005$).
Unter Einwirkung des Betarezeptorenblockers maßen wir einen niedrigeren arteriellen Mitteldruck ($p < 0,001$) nach Ruhe von im Mittel 84 ± 1,0 mmHg (M ± SEM) und nach Belastung 104 ± 3,8 mmHg (M ± SEM). Somit war auch nach Applikation von Pindolol der durchschnittliche Anstieg des arteriellen Mitteldrucks von 20 ± 3,5 mmHg (M ± SEM) signifikant ($p < 0,01$).

6. Herzfrequenzen (Tabl. 8, Abb. 7 und 8)

Die Herzfrequenz betrug bei unseren Versuchspersonen während der ersten Ruhephase durchschnittlich 78 ± 3,8 bpm (M ± SEM). Sie stieg nach der ersten Belastungsphase auf im Mittel 151 ± 2,5 bpm (M ± SEM) an. Der durchschnittliche Anstieg um 73 ± 2,6 bpm war signifikant ($p < 0,005$).
Unter der Einwirkung des Pindolols maßen wir eine Ruhefrequez von 71 ± 2,9 bpm (M ± SEM), die niedriger lag als die Ruhefrequenz der Kontrollperiode (p 0,02, Paardifferenz), während sie nach der zweiten Belastungsphase auf im Mittel 120 ± 3,9 bpm (M ± SEM) angestiegen war. Auch der Anstieg der Herzfrequenz nach Applikation der Betarezeptorenblockers war mit durchschnittlich

49 ± 3,3 bpm (M ± SEM) signifikant (p = 0,005). Allerdings stieg die Frequenz unter Belastung und Pindololeinwirkung signifikant geringer an als ohne Einfluß des Betablockers ($p < 0,005$).

Die Hemmung der Belastungstachykardie betrug im Mittel 33 ± 4 % (M ± SEM).

Abb. 3 Mittlerer Anstieg der PRA unter Belastungsbedingungen

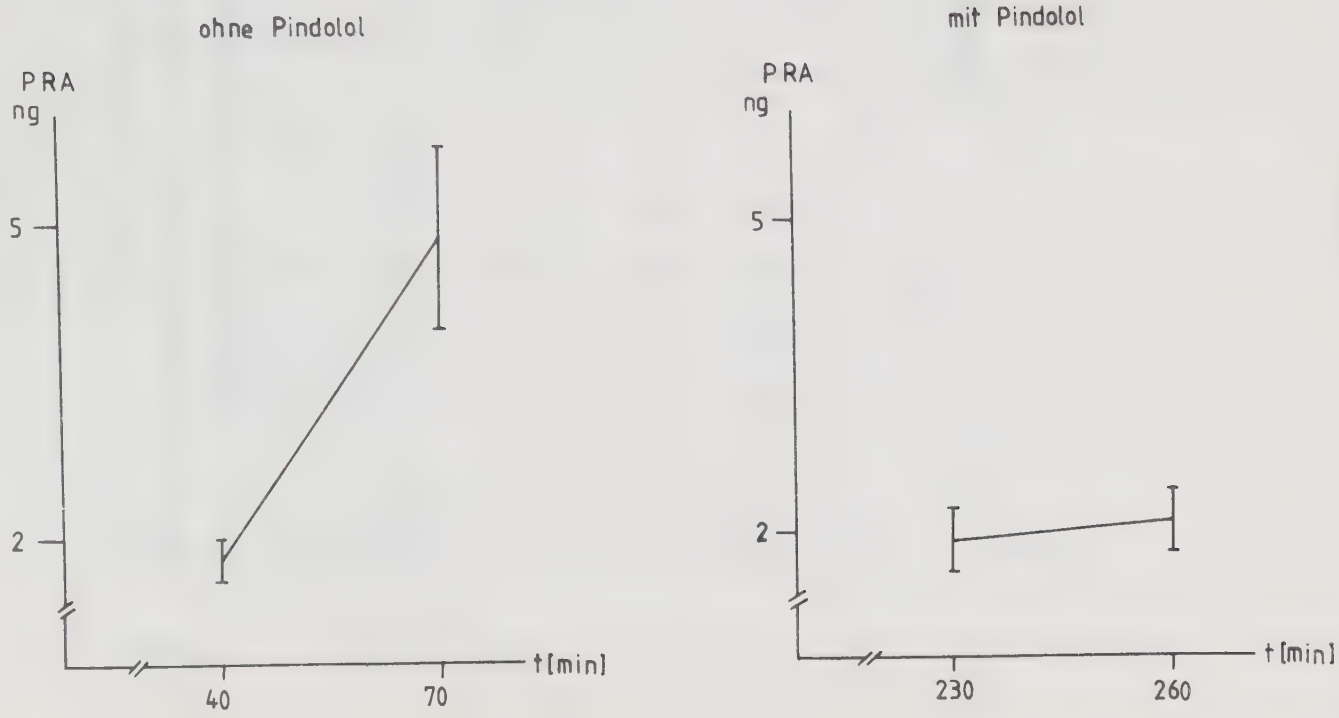
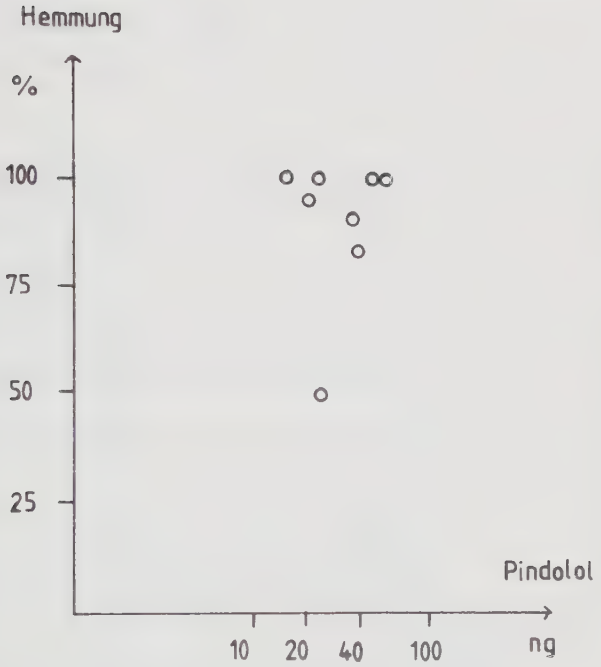


TABELLE 3 Plasmareninaktivität in Ruhe und unter Belastungsbedingungen

Proband (Nr.)	PRA ohne Betablockade (ng/ml/Std) Ruhe	Belastung	Δ_1	PRA unter Betablockade (ng/ml/Std) Ruhe	Belastung	Δ_2	Hemmung (%)
1	1.46	1.60	0.14	1.15	1.11	0	100
2	2.53	3.93	1.40	2.65	2.60	0	100
3	2.45	7.82	5.37	2.49	3.34	0.85	84
4	1.51	3.48	1.97	1.73	1.61	0	100
5	1.46	5.83	4.37	1.38	1.57	0.19	96
6	1.14	5.97	4.83	3.56	3.32	0	100
7	1.23	1.92	0.69	0.90	1.24	0.34	51
8	2.48	8.62	6.14	1.61	2.10	0.49	92
M	1.78	4.89	3.11	1.93	2.11	0.23	90
SEM	0.21	0.91	0.82	0.31	0.31	0.10	6

Abb. 4



Hemmwirkung auf die Plasmareninaktivität in Prozent in Abhängigkeit vom Pindololplasmaspiegel in Nanogramm pro Milliliter bei acht Probanden.

TABELLE 4 Pindolol-Plasma-Spiegel in Nanogramm pro Milliliter (Abb. 1)

Proband (Nr.)	B_1	B_2	B_3	B_4
1	35.9	37.8	11.5	21.0
2	47.0	48.5	56.2	57.4
3	43.3	39.6	43.7	36.6
4	34.8	44.4	58.9	52.0
5	27.0	25.0	24.6	22.5
6	26.3	26.3	30.0	21.8
7	28.9	28.2	27.2	24.4
8	50.7	47.2	38.3	40.0
M	36.7	35.8	36.3	34.5
SEM	3.3	3.5	5.7	5.1

TABELLE 5 Systolischer Blutdruck in Ruhe und unter Belastung (mmHg)

Proband (Nr.)	Systol. Blutdruck ohne P. Ruhe	Belastung	Δ_1	Systol. Blutdruck mit P. Ruhe	Belastung	Δ_2	Hemmung (%)
1	120	158	38	110	132	22	42.0
2	110	146	36	100	121	11	69.4
3	133	199	66	117	153	36	45.5
4	126	177	51	110	151	41	19.6
5	125	159	34	107	132	25	26.5
6	120	167	47	125	142	17	63.8
7	120	174	54	115	143	28	48.1
8	125	184	59	115	166	51	13.6
M	122	171	48	112	143	29	41.0
SEM	2.3	5.9	4.0	2.6	5.0	4.6	7.0

P = Pindolol

Abb. 5 Mittlerer Anstieg des systolischen Blutdrucks nach Belastung

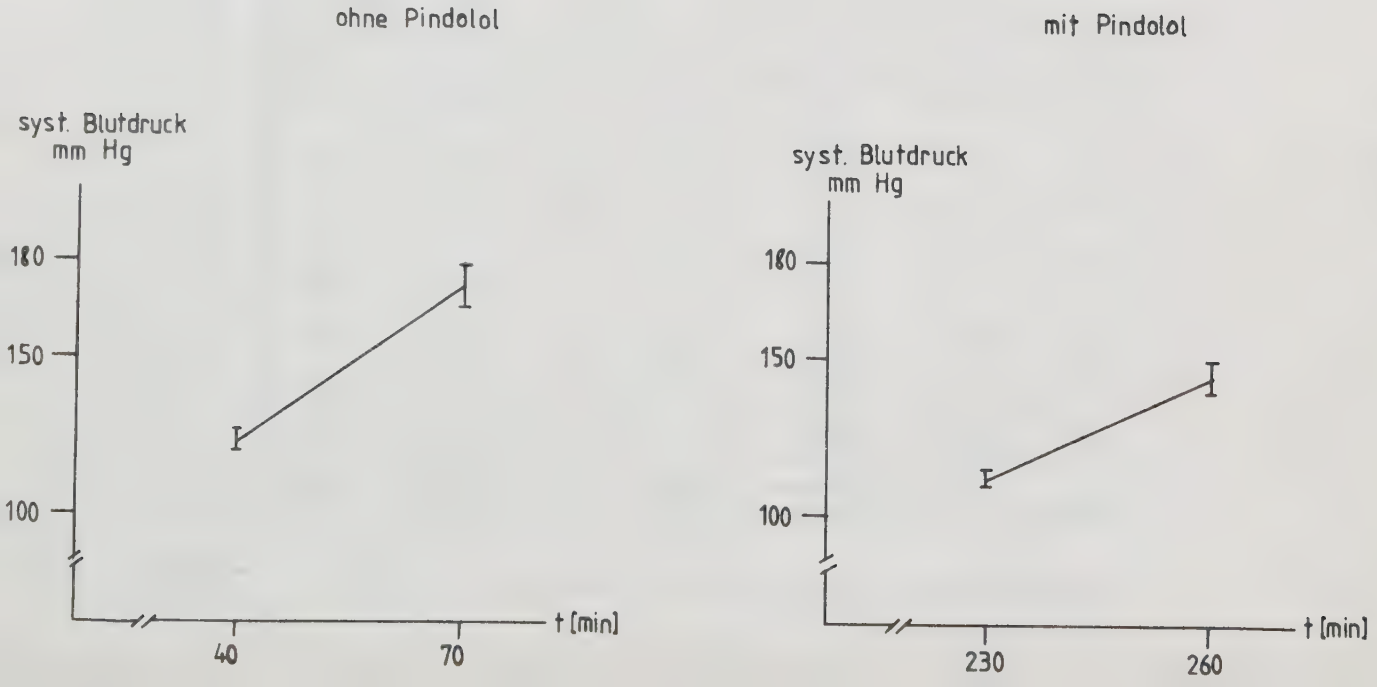
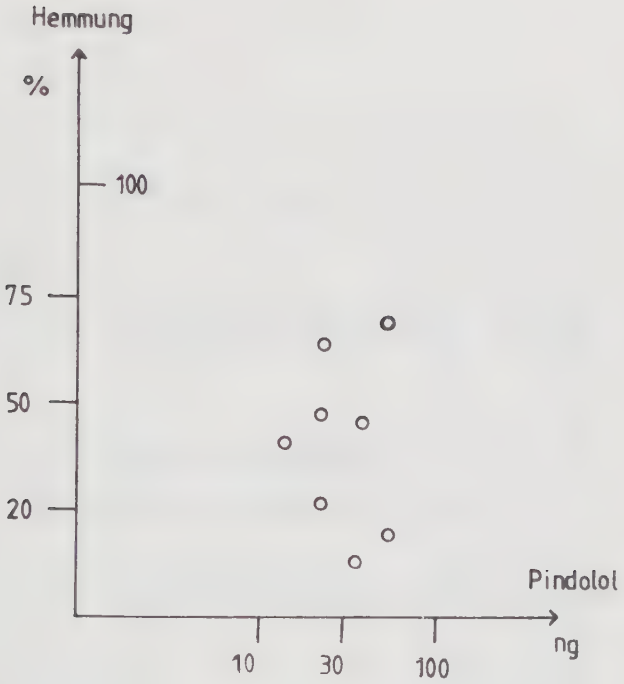


Abb. 6



Hemmwirkung auf den systolischen Belastungsblutdruck in Prozent in Abhängigkeit vom Pindololplasmaspiegel in Nanogramm pro Milliliter bei acht Probanden.

TABELLE 6 Diastolischer Blutdruck in Ruhe und unter Belastung (mmHg)

Proband (Nr.)	Diastol. Blutdruck ohne P. Ruhe	Belastung	Δ_1	Diastol. Blutdruck mit P. Ruhe	Belastung	Δ_2
1	80	77	- 3	70	82	+ 12
2	80	61	+ 19	70	68	- 2
3	88	93	- 5	72	93	+ 21
4	70	88	+ 18	65	86	+ 21
5	85	80	- 5	73	78	+ 5
6	90	88	- 2	65	94	+ 29
7	80	77	- 3	75	73	- 2
8	70	77	+ 7	70	97	+ 27
M	80	80	7.8	70	84	14.8
SEM	2.6	3.5	2.4	1.3	3.7	4.0

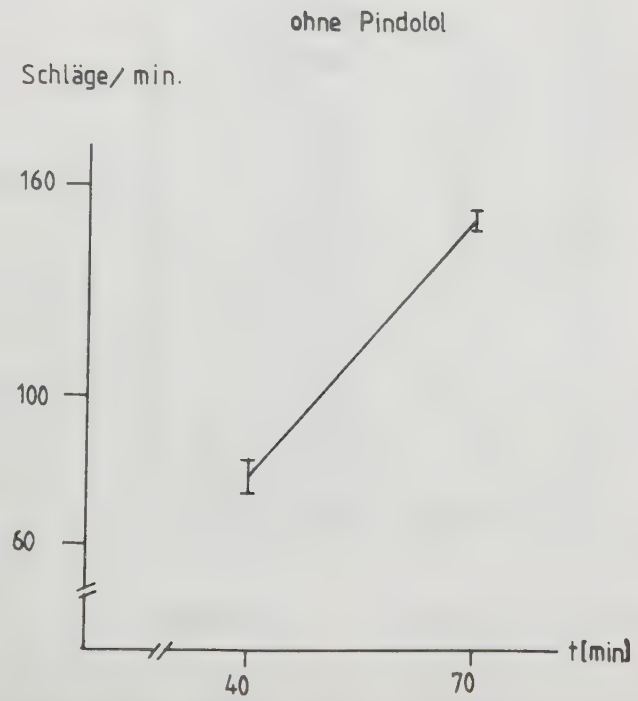
P = Pindolol

TABELLE 7 Arterieller Mitteldruck in Ruhe und unter Belastung (mmHg)

Proband (Nr.)	Arter. Mitteldruck ohne P. Ruhe	Belastung	Δ_1	Arter. Mitteldruck mit P. Ruhe	Belastung	Δ_2
1	93	96	3	83	98	15
2	90	90	0	80	86	6
3	103	128	25	87	113	26
4	89	117	28	80	107	27
5	98	106	8	84	104	20
6	100	114	14	85	109	24
7	93	109	16	88	97	9
8	98	113	15	85	120	25
M	96	109	15	84	104	20
SEM	1.8	4.2	3.4	1.0	3.8	3.5

P = Pindolol

Abb. 7 Mittlerer Anstieg der Herzfrequenz nach Belastung



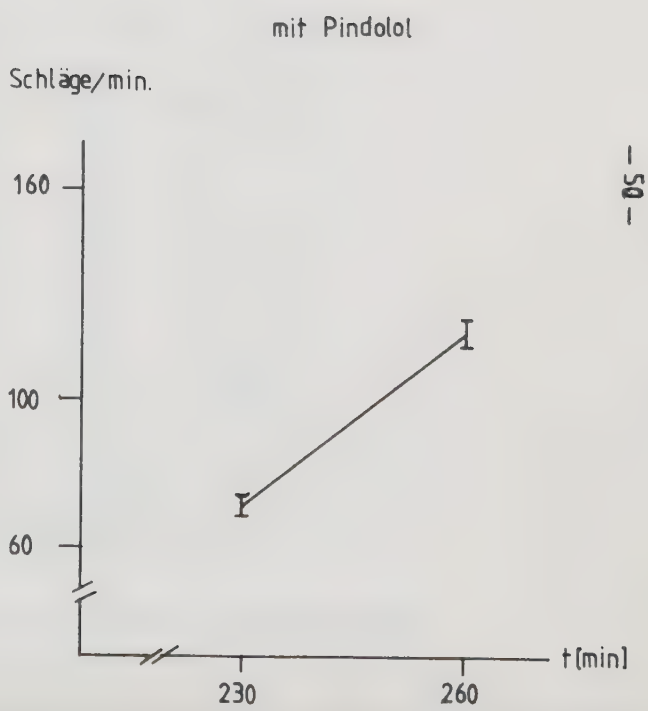
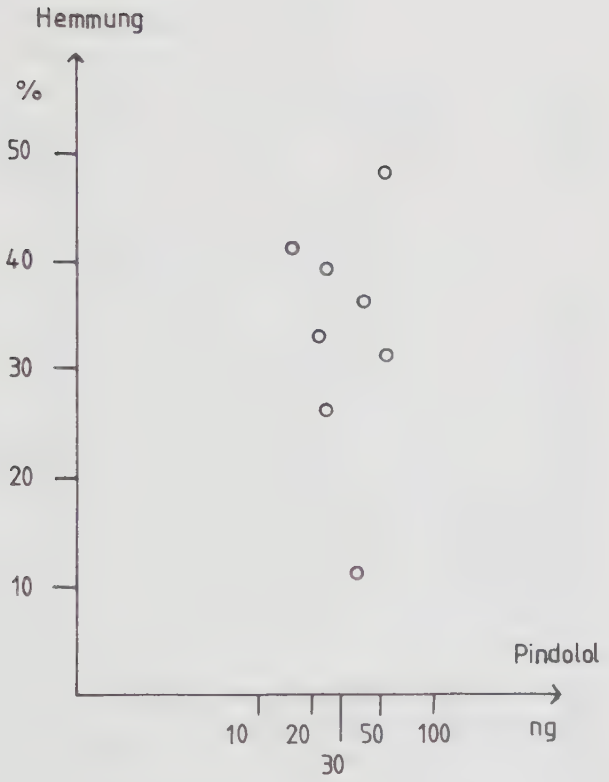


Abb. 8



Hemmwirkung auf die Belastungstachykardie in Prozent in Abhängigkeit vom Pindololplasmaspiegel in Nanogramm pro Milliliter bei acht Probanden.

TABELLE 8 Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung mit und ohne Pindolol (Schläge pro Minute)

Proband (Nr.)	Herzfrequenz ohne P. Ruhe	Belastung	Δ_1	Herzfrequenz mit P. Ruhe	Belastung	Δ_2	Hemmung (%)
1	64	140	76	60	105	45	41
2	80	160	80	68	123	55	31
3	72	152	80	60	111	51	36
4	72	143	71	76	113	37	48
5	88	152	64	76	119	43	33
6	96	157	61	84	129	45	26
7	68	147	79	68	116	48	39
8	80	156	76	72	140	68	11
M	78	151	73	71	120	49	33
SEM	3.8	2.5	2.6	2.9	3.9	3.3	4

P = Pindolol

V. Diskussion

1. Beschreibung und Wertung der Ergebnisse

Die orale Gabe von zehn Milligramm Pindolol, die zu durchschnittlichen Blutspiegeln von etwa 35 ng/ml führte, hatte zur Folge, daß der Anstieg der Plasmareninaktivität unter den in unserem Versuch geltenden Belastungsbedingungen signifikant gehemmt wurde, während der Anstieg der PRA nach der ersten Belastungsphase ohne Pindololeinwirkung statistisch signifikant war. Die Plasmareninaktivität in Ruhe wurde allerdings durch das Pindolol nicht gehemmt, sondern stieg - wenn auch statistisch unerheblich - leicht an, was mit der dem untersuchten Betablocker eigenen sympathomimetischen "Intrinsic-Aktivität" erklärt werden könnte. Erst nach der belastungsbedingten Steigerung des adrenergen Antriebs machte sich also die reninsuppressive Wirkung bemerkbar.
Bezüglich des systolischen Blutdrucks zeigte sich bereits in Ruhe unter Pindolol ein signifikanter Abfall. Nach Belastung auf dem Fahrradergometer stieg der systolische Blutdruck sowohl ohne als auch unter dem Einfluß des Betarezeptorenblokkers signifikant an. Allerdings war die belastungsbedingte Steigerung des systolischen Blutdrucks - verglichen mit den Belastungswerten vor Applikation des Betablockers - signifikant niedriger. Auch hier scheint es also offenbar, daß die untersuchte Substanz ihre antihypertensive Wirkung **besonders auch** dann entfaltet, wenn die sympathikotone Ausgangslage - in unserem Modell durch die physische Belastung auf dem Fahrradergometer - gesteigert ist. Nach Untersuchungen von STUMPE et al. (51) ist allerdings davon auszugehen, daß der maximale antihypertensive Effekt von Betarezeptorenblockern nach oraler Gabe erst innerhalb von Stunden bis Tagen zustandekommt, so daß die anstiegshemmende Potenz des Pindolols hinsichtlich des systolischen Belastungsdrucks wohl als **noch höher einzuschätzen** ist als es in unserem Versuch zum Ausdruck kommt.
Im Gegensatz zum systolischen Blutdruck stieg der diastolische

Blutdruck unter Belastung und Pindololeinfluß verglichen mit den entsprechenden Werten ohne Betablocker statistisch nicht sicherbar an. Unter der Wirkung von Pindolol machte sich sogar in Relation zum diastolischen Ruheblutdruck nach Belastung ein statistisch signifikanter Anstieg bemerkbar.
Man könnte dieses Phänomen mit der unter anderen von LOHMÖLLER et al. (26) konstatierten Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes nach a k u t e r Gabe von Betablockern erklären. Unter unseren Versuchsbedingungen war der Anstieg des arteriellen Mitteldruckes nach körperlicher Belastung ohne Einfluß des Pindolols signifikant. Das gleiche Ergebnis zeigte sich nach Applikation des Betablockers, wobei die absolute Steigerung des arteriellen Mitteldrucks nach Belastung sogar noch ausgeprägter war als ohne Pindololeinwirkung. Auch dieser Effekt ließe sich mit dem nach a k u t e r Gabe von Betarezeptorenblockern beobachteten Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes erklären.
Ähnlich wie auf den systolischen Blutdruck wirkte sich die Gabe des Pindolols auf die Herzfrequenz aus. Auch sie stieg unter Belastungsbedingungen sowohl mit als auch ohne Pindololeinwirkung statistisch signifikant an. Die Entwicklung der Belastungstachykardie war jedoch nach Applikation des Betablokkers infolge dessen negativ-chronotroper antiadrenerger Potenz **signifikant gehemmt. Bezüglich der Ruhewerte ließ sich auch bereits ein Unterschied feststellen, was in Zusammenhang mit dem vorstehend Erwähnten ebenfalls für die Entfaltung der antiadrenergen Eigenschaften des untersuchten Betarezeptorenblockers in Ruhe und auf dem Boden einer erhöhten sympathikotonen Ausgangslage spricht.**

2. Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren

Unsere Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit denen von KURAMOTO et al. (23). Diese Untersucher verabreichten fünf Probanden 40 mg Oxprenolol oral und beobachteten unter anderem das Verhalten von Herzfrequenz, Blutdruck und Plasma-

reninaktivität über einen Zeitraum von sechs Stunden. Sie fanden parallel zum Anstieg des Oxprenolol-Spiegels im Blut einen Abfall von Herzfrequenz und PRA. In dieser Studie konnte allerdings keine signifikante Korrelation zwischen Blutdruckverhalten und dem Abfall der Plasmareninaktivität verifiziert werden. Der systolische Druck fiel nach Gabe von Oxprenolol leicht ab. Wir fanden allerdings bereits einen Abfall des systolischen Blutdrucks in Ruhe unter Pindololeinwirkung und nach Belastung wurde der Anstieg des systolischen Blutdrucks signifikant gehemmt. Im Gegensatz hierzu waren in der Untersuchung von KURAMOTO et al. nach Gabe von Oxprenolol keine wesentlichen Veränderungen von diastolischem Blutdruck und arteriellem Mitteldruck zu beobachten.

Nach dieser Studie besteht also kein kausaler Zusammenhang zwischen Blutdruckverhalten und nachgewiesener, durch das Oxprenolol induzierter Reninsuppression. Der Grund hierfür könnte sein, daß die Autoren ihre Untersuchung an kreislaufgesunden Probanden durchführten, ohne den Sympathikotonus durch physiologische Stimuli wie Orthostase, Saluretika oder - wie wir es taten - mittels körperlicher Belastung zu steigern. Denn auch wir fanden einen deutlicheren signifikanten Einfluß der Pindolol-induzierten Reninsuppression sowohl auf den systolischen Blutdruck als auch auf die Herzfrequenz erst nach belastungsbedingter Steigerung der sympathikotonen Ausgangs im Sinne einer Anstiegshemmung von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz.

Mit einer unserem Versuch ähnlichen Anordnung untersuchten BÜHLER et al. (8) acht normotone Probanden bezüglich der Wirkung von äquipotenten Dosen verschiedener Betarezeptorenblocker - unter anderen auch Pindolol - auf Herzfrequenz und Plasmareninaktivität. Auch diese Autoren belasteten ihre Versuchspersonen auf einem Fahrradergometer. Hierbei zeigte sich in guter Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen keine signifikante Änderung der PRA in Ruhe durch das Pindolol, was mit dessen geringgradiger sympathomimetischen Potenz erklärt wird. Die Suppression des belastungsbedingten Anstiegs der Plasma-

reninaktivität war durch sämtliche getesteten Betarezeptorenblocker signifikant und betrug bezüglich des Pindolols sogar 36 Prozent. Wie auch in unserem Versuch beeinflußten die Betablocker in der Studie von BÜHLER et al. - bis auf Timolol - **die Herzfrequenz in Ruhe nur gering, während die Belastungstachykardie signifikant gehemmt wurde.**

In einer anderen Studie untersuchten BÜHLER et al. (7) die Wirkung von Propranolol bei 47 Hypertonikern auf Pulsfrequenz, diastolischen und systolischen Blutdruck und die Plasmareninaktivität, nachdem sie die Versuchspersonen je nach Höhe des Basiswertes der PRA drei verschiedenen Gruppen zugeordnet hatten: einer mit einer niedrigen, einer mit einer normalen und einer mit einer hohen PRA. Hierbei zeigte sich, daß der antihypertensive Effekt des Propranolols in direkter Korrelation erstens zum Basiswert der Plasmareninaktivität und zweitens zum Ausmaß der durch den Betablocker induzierten Reninsuppression stand. Aus der Beobachtung, daß unter der Wirkung des Propranolols bei den Vertretern aller drei Gruppen zwar die Herzfrequenz signifikant fiel, ein solcher Abfall des Blutdrucks jedoch in der Gruppe mit der niedrigen basalen PRA ausblieb, schlossen diese Autoren, daß die antihypertensive Wirkung des untersuchten Betablockers nicht auf eine Verminderung des Herzminutenvolumens sondern vielmehr direkt auf die Reninsuppression zurückzuführen sei.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen STUMPE et al. (50), WEIDMANN et al. (62) und PHILIPP et al. (40). Im Gegensatz hierzu erklären SANNERSTEDT et al. (45) bei jüngeren labilen Hypertonikern, SCHWEIZER et al. (47) bei Patienten mit sogenanntem hyperkinetischen Herzsyndrom und PATERSON et al. (39) bei leichten Hochdruckformen die antihypertensive Wirkung von Betarezeptorenblockern gerade mit einer durch sie induzierten Senkung des bei den genannten Erkrankungen a priori erhöhten Herzzeitvolumens. LYDTIN et al. (30) und BIRKENHÄGER et al. (4) fanden hingegen bei ihren Untersuchungen über die antihypertensive Wirkung von Propranolol auch eine Senkung des Blutdrucks bei von vornherein nicht erhöhtem Herzzeit-

volumen.
Unsere eigenen Untersuchungen legen nahe, daß wegen der von uns gefundenen guten Korrelation zwischen Reninsuppression unter Belastung und der Anstiegshemmung von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz unter Belastung die antihypertensive Wirkung des Pindolols gerade wegen der Reduktion des Herzminutenvolumens zustandekommt. In diesem Sinne ist auch die Beobachtung von HANSSON et al. (21) zu deuten, die bezüglich des Propranolols eine Korrelation zwischen der Höhe der Herzfrequenz und dem Ausmaß der antihypertensiven Wirkung dieses Betablockers fanden. MEEKERS et al. (33) konnten dagegen für das ICI 66082 keine solche eindeutige Beziehung zwischen diesen Parametern sichern.
CASTENFORS et al. (11) untersuchten 17 mit Chlorthalidon vorbehandelte essentielle Hypertoniker hinsichtlich der Auswirkung von Alprenolol auf Blutdruck, Plasmareninaktivität und Blutvolumen. Wie zu erwarten fanden sie dabei einen Anstieg der PRA unter Behandlung mit dem Saluretikum. Die so stimulierte Reninsekretion wurde nach Gabe von Alprenolol signifikant gehemmt, was in einem entsprechenden Abfall der Plasmareninaktivität zum Ausdruck kam. Die ebenfalls durch das Alprenolol verursachte Senkung des Blutdrucks war besonders bezüglich des systolischen Druckes mit der beobachteten Reninsuppression gut korreliert. Auch in dieser Studie ist also die enge Beziehung zwischen der reninsuppressiven und der antihypertensiven Wirkung von Betarezeptorenblockern evident.

Zu gegensätzlichen Beobachtungen kommen STOKES et al. (49) in einer an 14 Hypertonikern mit Pindolol und Propranolol durchgeführten Untersuchung. Diese Autoren behandelten die Versuchspersonen zunächst mit Propranolol, das sie oral applizierten. Sie fanden eine - allerdings schlecht korrelierte - signifikante Senkung des arteriellen Mitteldrucks als auch der Plasmareninaktivität. Bei Umstellung auf Pindolol kam es zu einem Anstieg der zuvor durch Propranolol supprimierten Reninsekretion, während der Blutdruck sich nicht änderte. Daraus schlossen diese Untersucher, daß die antihyper-

tensive Wirkung von Betablockern offenbar nicht in ihrer reninsuppressiven Eigenschaft begründet sei.
UNDEUTSCH et al. (56) applizierten 1976 über einen Zeitraum von acht Wochen zwanzig mit verschiedenen anderen Antihypertensiva anbehandelten Patienten mit renaler Hypertonie drei mal fünf Milligramm Pindolol täglich oral. Ziel dieser Studie war, die zusätzliche Wirkung des Betablockers hinsichtlich Blutdruck und Plasmareninaktivität zu untersuchen.
Die Autoren fanden ein Maximum der statistisch signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks nach einem Behandlungszeitraum von vier Wochen. Dabei fiel auf, daß durch das Pindolol besonders die tageszeitlichen Blutdruckspitzen koupiert wurden, was in einer Senkung besonders der mittags und abends gemessenen systolischen Blutdruckwerte zum Ausdruck kam.
UNDEUTSCH et al. erklären dieses Phänomen mit einer Determination beziehungsweise Modifikation des antihypertensiven Effektes des Pindolols durch das tageszeitlich schwankende Ausmaß der Sympathikusaktivität und befinden sich damit inhaltlich in guter Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, die ja auch auf eine enge Relation des antihypertensiven bzw. reninsuppressiven Effektes des untersuchten Betarezeptorenblockers zur sympathikotonen Ausgangslage hinweisen. Die Plasmareninaktivität ließ sich bei den von UNDEUTSCH et al. untersuchten renalen Hypertonikern durch das Pindolol nicht senken. Diese Autoren schließen daraus auf eine fehlende Abhängigkeit des antihypertensiven Effektes des getesteten Betablockers vom Plasma-Reninspiegel, womit sie sich in Übereinstimmung mit STOKES et al. (49) befinden.
Dagegen legt die Korrelation zwischen der durch das Pindolol induzierten Veränderung der PRA und der Blutdrucksenkung in unserem Experiment eine enge Verknüpfung dieser beiden Parameter nahe. Allerdings zeigte sich der reninsuppressive Effekt des Pindolols erst nach belastungsbedingter Steigerung der Plasmareninaktivität statistisch signifikant, wohingegen die Ruhewerte vor und nach Pindololapplikation nicht statistisch sicherbar unterschiedlich waren. Der Grund für die fehlende

Beeinflussung der Reninsekretion durch den Betablocker in der zitierten Studie von UNDEUTSCH et al. könnte sein, daß es sich um Patienten handelte, die durchweg eine normal hohe, nicht stimulierte PRA aufwiesen, die eben - wie auch in unserer Untersuchung - durch das Pindolol nicht gesenkt wird.
WERNING (63) untersuchte den Einfluß von Pindolol auf Blutdruck und Plasmareninaktivität sowohl unter Ruhebedingungen als auch nach Stimulation durch Orthostase und Natriumentzug mittels Diuretika bei zwanzig Patienten mit Grenzwerthypertonie. Der Autor fand in dieser Studie eine durch den Betablokker induzierte sinkende Tendenz der Reninruhewerte, also keinen signifikanten Abfall. Dagegen wurde der Anstieg der Reninsekretion nach Salzentzug und zweistündiger aktiver Orthostase durch Pindolol statistisch signifikant gehemmt. Bezüglich beider Beobachtungen befinden wir uns mit unseren Ergebnissen in guter Übereinstimmung.

3. Interpretation der Befunde

Unsere Ergebnisse zeigen zwar eine gute Beziehung zwischen der unter Pindolol beobachteten Veränderung der Plasmareninaktivität unter Belastungsbedingungen einerseits und den Veränderungen von systolischem Blutdruck und der Herzfrequenz nach Belastung andererseits, wenn auch damit ein kausaler Zusammenhang zwischen Plasmareninaktivitäten und Blutdruckverhalten unter diesen Bedingungen keinesfalls belegt ist. Ein **gewisser Einfluß des Betarezeptorenblockers auf die Ruhewerte von systolischem Blutdruck, Herzfrequenz und Plasmareninaktivität konnte nachgewiesen werden. Aber erst nach belastungsbedingter Steigerung des Sympathikotonus kam es zu einer deutlichen signifikanten Suppression der Reninsekretion, die mit** einer ebenfalls gegenüber den Ausgangswerten signifikanten Hemmung der Belastungstachykardie und des systolischen Blutdruckanstiegs gut korrelierte.
Bezüglich der Pindolol-Plasmaspiegel fanden wir interindividuell eine große Streuung. Wir konnten keine Korrelation

zwischen diesen Spiegeln und den Auswirkungen des Betablockers auf Blutdruck, Pulsfrequenz und Plasmareninaktivität sichern.

Es scheinen also große Unterschiede in der Empfindlichkeit der einzelnen Probanden auf die jeweils applizierten 10 mg Pindolol zu bestehen. Eine weitere Erklärung könnte sein, daß das in unserem Versuch verwandte einheitliche Ergometerprogramm für die einzelne Versuchsperson eine unterschiedliche körperliche Belastung darstellte und daher zu einer interindividuell uneinheitlichen Steigerung des Sympathikotonus führte. Aufgrund unserer Studie kann festgestellt werden, daß der Betarezeptorenblocker Pindolol in der Lage ist, Veränderungen der Hämodynamik und der Plasmareninaktivität aufgrund einer Steigerung des betaadrenergen Antriebs zu koupieren. Er ist also durchaus geeignet, in der Therapie von Krankheitsbildern wie zum Beispiel der Hypertonie oder dem sogenannten hyperkinetischen Herzsyndrom eingesetzt zu werden.

VI. Zusammenfassung

Acht kreislaufgesunde männliche Probanden im Alter von einundzwanzig und achtundzwanzig Jahren wurden im Hinblick auf die Wirkung von zehn Milligramm oral verabreichtem Pindolol auf Blutdruck, Herzfrequenz und Plasma-Renin-Aktivität in Ruhe und nach dreißigminütiger Belastung auf dem Fahrradergometer hin untersucht.

Während eine statistisch sichtbare Auswirkung des getesteten Betarezeptorenblockers auf die Ruhewerte der Plasmareninaktivität nicht zu beobachten war, trat ein entsprechender Effekt des Pindolols auf die Hämodynamik in Ruhe und Belastung und die Reninsekretion nach Belastung deutlich zutage.

Eine Korrelation dieser Veränderungen zu den interindividuell sehr schwankenden Pindolol-Plasma-Spiegeln konnte in unserer Untersuchung nicht verifiziert werden.

VII. Lebenslauf

Am 29.12.1948 wurde ich als Kind der Eheleute Hubert und Hedwig Laudage, geborene Temme, in Peckelsheim, Kreis Warburg (NRW), geboren.
Von 1955 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Gütersloh-Avenwedde (NRW), daran anschließend bis 1963 das Evangelische Stifts-Gymnasium in Gütersloh. Nach einem Wechsel an das Altsprachliche Humanistische Gymnasium Theodorianum in Paderborn legte ich dort am 7.6.1968 die Reifeprüfung ab.
Von 1968 bis 1970 absolvierte ich den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr.
Im Sommersemester 1970 studierte ich Rechtswissenschaften an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster.
Zum Wintersemester 1970/71 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main auf. Hier legte ich 1971 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1973 die Ärztliche Vorprüfung ab. Anschließend wechselte ich zum Sommersemester 1973 an die Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn, wo ich am 27.1.1977 die Ärztliche Prüfung bestand.
Meine akademischen Lehrer dort waren die Herren Professoren Dengler, V. Eiff, Schäde, Krück, Plotz, Gütgemann, Totovic und Piekarski.
Anschließend arbeitete ich als Medizinalassistent beziehungsweise Assistenzarzt im St.-Josefs-Krankenhaus zu Paderborn.
Am 2.3.1978 erfolgte meine Approbation zum Arzt.
Seit dem 1.7.1979 bin ich als Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Med. Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

Copy-Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197